

**Monozentrische retrospektive Analyse der Therapie von
Knochenmarkversagen am Universitätsklinikum Jena**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades**

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Franziska Wehner
geboren am 22. Mai 1989 in Dresden**

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Paul La Rosée, Jena
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Diplom-Biochemiker James Friderich Beck, Jena
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Jan Hastka, Mannheim

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.03.2015

Es ist nicht genug, zu wissen, man muß auch anwenden;
es ist nicht genug, zu wollen, man muß auch tun.

Johann Wolfgang von Goethe

Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr
AA	Aplastische Anämie
AK	Antikörper
AML	Akute myeloische Leukämie
ATG	Antithymozytenglobulin
CR	Komplette Remission
CSA	Ciclosporin A
DBS	Diamond-Blackfan-Syndrom
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DKC	Dyskeratosis congenita
ED	Erstdiagnose
eIST	Einfache immunsuppressive Therapie
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMIL	Elektronisches medizinisches Informationssystem zur Langzeitdokumentation
FA	Fanconi-Anämie
FAB	French-American-British
FLICE	Flice-like inhibitory protein
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GPI	Glykosyl-phosphatidyl-inositol
GvHR	Graft-versus-Host Reaktion
hATG	Pferde-Antithymozytenglobulin
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
hMDS	Hypozelluläres myelodysplastisches Syndrom
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IFN- γ	Interferon- γ
iIST	Intensivierte immunsuppressive Therapie
iNOS	Induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase
IST	Immunsuppressive Therapie
KG	Körpergewicht
KMT	Knochenmarktransplantation

m	Monat
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
n	Anzahl
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NR	Kein Ansprechen
nsAA	Nicht schwere aplastische Anämie
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation
PCR	Polymerasekettenreaktion
PIG-A	Phosphatidyl-inositol-glykan-Klasse-A
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PR	Partielle Remission
rATG	Kaninchen-Antithymozytenglobulin
sAA	Schwere aplastische Anämie
SDS	Shwachman-Diamond-Syndrom
TB	Therapiebeginn
TERT	Telomerase-reverse-Transkriptase
TGF- β	Transforming growth factor- β
TK	Thrombozytenkonzentrat
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TRAIL	TNF-related apoptosis-inducing ligand
UKJ	Universitätsklinikum Jena
vsAA	Sehr schwere aplastische Anämie
WB	Wertebereich
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WTP	Willingness-to-pay, Zahlungsbereitschaft pro Lebensjahr

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	5
2.	Einleitung	7
2.1	Immunologisch vermitteltes Knochenmarkversagen	7
2.2	Aplastische Anämie	8
2.3	Myelodysplastisches Syndrom	10
2.4	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	12
2.5.	Therapie	13
2.6	Antithymozytenglobulin	15
2.6.1	Entwicklung von ATG in der Behandlung der AA	16
2.6.2	Konkurrenz von Pferde-ATG und Kaninchen-ATG	17
3.	Fragestellung und Zielsetzung	21
4.	Material und Methoden	23
4.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	23
4.1.1	Patientenselektion	23
4.1.2	Subgruppenanalyse der AA- und hMDS-Patienten	24
4.2	Patientencharakterisierung	25
4.2.1	Parameter und Definitionen zur Charakterisierung des Gesamtkollektives	25
4.2.2	Parameter und Definitionen zur Charakterisierung der AA-Patienten	26
4.2.3	Parameter und Definitionen zur Charakterisierung der hMDS-Patienten	29
4.3	Parameter zur Modellierung der Kosten-Effektivitäts-Analyse	29
4.4.	Statistische Auswertung	31
5.	Ergebnisse	32
5.1	Allgemeine Charakteristik des Patientenkollektives	32
5.2	Charakteristik der AA-Patienten	35
5.2.1	AA-Patienten mit einer iIST als Erstlinientherapie	35
5.2.2	AA- Patienten mit einer HSZT als Erstlinientherapie	44
5.2.3	AA-Patienten mit einer eIST oder supportiven Therapie als Erstlinientherapie	45
5.3.	Charakteristik der hMDS-Patienten	46

5.4	Kosten-Effektivitäts-Analyse	48
6.	Diskussion	50
6.1	Analyse der AA-Behandlung mit ATG	50
6.1.1	Einsatz der ATG-Präparate	50
6.1.2	Toxizität der ATG-Präparate	53
6.1.3	Wirksamkeit der ATG-Therapie	55
6.1.4	Kosteneffektivität der ATG-Therapie	63
6.1.5	Notwendigkeit der Umstrukturierung der ATG-Therapie	65
6.2	Analyse der AA-Behandlung mit der HSZT	66
6.2.1	Analyse der HSZT als Erstlinientherapie	66
6.2.2	Analyse der HSZT als Zweitlinientherapie	68
6.3	Analyse der AA-Behandlung mit IST und supportiver Therapie	69
6.4	Analyse der Behandlung des hMDS	71
6.5	Kritische Wertung und Schlussfolgerung	72
7.	Literaturverzeichnis	75
8.	Anhang	83
8.1	Publikation: „Modelling cost effectiveness of horse antithymocyte globulin for treating severe aplastic anaemia in Germany” von Heublein, Wehner et al.	83
8.2	Tabellenverzeichnis	89
8.3.	Abbildungsverzeichnis	90
8.4.	Tabellarischer Lebenslauf	91
9.	Danksagung	92
10.	Ehrenwörtliche Erklärung	94

1. Zusammenfassung

Das immunologische Knochenmarkversagen umfasst die Aplastische Anämie (AA) und das hypozelluläre myelodysplastische Syndrom (hMDS). Diese Krankheitsbilder sind gekennzeichnet durch eine gestörte Hämatopoese des Knochenmarks mit peripheren Zytopenien der betroffenen Zellreihen. Schwere Infektionen, starke Blutungen und eine Minderversorgung des Organismus mit Sauerstoff können auftreten und lebensbedrohliche Situationen hervorrufen. Insbesondere die AA ist eine vital bedrohliche Erkrankung, deren Zwei-Jahres-Letalität ohne adäquate Behandlung 80% beträgt. Aufgrund der Schwere der Krankheitsbilder ist eine Evidenz-basierte Therapie unabdingbar. Kausal-pathogenetische Therapieansätze des immunologischen Knochenmarkversagens sind die immunsuppressive Therapie (IST) mit Ciclosporin A (CSA), Antithymozytenglobulin (ATG) und die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT). Bei Patienten, die für eine HSZT ungeeignet sind, ist die Therapie der Wahl die Kombinationstherapie von ATG und CSA. Das aus Pferdeserum isolierte ATG (hATG) konkurriert hierbei mit dem aus Kaninchenserum isolierten ATG (rATG). Scheinberg, Nunez et al. veröffentlichen in der Studie „Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia.“ ein Ansprechen auf hATG und rATG von 68% und 37% nach sechs Monaten. Das Gesamtüberleben drei Jahre nach hATG- und rATG-Therapie beträgt 96% und 76%. In Deutschland wurde aus ökonomischen Gründen das einst verfügbare, kostenintensivere hATG-Präparat Lymphoglobulin® vom Markt genommen. Derzeit ist lediglich das rATG-Präparat Thymoglobulin® verfügbar.

Ziel dieser retrospektiven Datenerhebung ist es, den Ist-Zustand am Universitätsklinikum Jena (UKJ) bzgl. der Therapie von Knochenmarkversagen zu erfassen und das Haus-eigene Patientenkollektiv in den Kontext der international diskutierten Studienergebnisse zu stellen. Die Erstellung einer Kosten-Effektivitäts-Analyse erfolgt zur Abwägung des Effizienzvorteils gegenüber dem Kostennachteil des hATG-Präparates ATGAM® im Vergleich zu Thymoglobulin®.

Die retrospektive Datenerhebung am UKJ betrachtet 33 AA-Patienten, von denen 15 rATG oder hATG, 14 CSA oder Prednisolon und vier eine HSZT erhielten. Weiterhin wurden fünf hMDS-Patienten, die eine IST erhielten, eingeschlossen. Am UKJ konnte ein Ansprechen auf hATG und rATG im Rahmen der AA-Therapie nach sechs Monaten von 50% und 0% und bei

der letzten Nachuntersuchung von 80% und 33% erhoben werden. Die Komplikationsrate der rATG-Therapie war größer. Das Gesamtansprechen auf die HSZT als Erstlinientherapie der AA beträgt 100% und als Zweitlinientherapie 83%. Auf die CSA-Monotherapie sprachen 44% der Patienten an. Fünf Studien, welche die ATG-Präparate im Rahmen der AA-Therapie vergleichen, bestätigen die Überlegenheit von hATG gegenüber rATG hinsichtlich des Therapieansprechens. Eine Langzeitremission der AA mittels HSZT wurde in der Literatur in 75-90% der Fälle beschrieben. Mittels Zweitlinien-HSZT der AA wurde ein geringeres Ansprechen erzielt. Marsh, Schrezenmeier et al. ermittelten ein Ansprechen auf die CSA-Monotherapie von 46%. Die am UKJ erhobenen Daten stimmen gut mit den in zahlreichen Publikationen dargelegten Ergebnissen überein.

Im Rahmen der Kosten-Effektivitäts-Analyse konnten Therapiemehrkosten pro zusätzlich gewonnenes Lebensjahr unter hATG-Therapie im Vergleich zur rATG-Therapie von 11033,80€ ermittelt werden. Die willingness-to pay (WTP) ist ein festgelegter Betrag, den die Kostenträger des Gesundheitssystems bereit sind pro zusätzlich gewonnenes Lebensjahr zu bezahlen. Eine vom *National Institute for Clinical Excellence* Großbritanniens eruierte WTP beträgt 25000-35000€. Da die Mehrkosten der hATG-Therapie deutlich unter dieser WTP liegen, konnte in dieser Kosten-Effektivitäts-Analyse die Kosteneffektivität der hATG-Therapie bestätigt werden.

Aufgrund des retrospektiven Designs der Datenerhebung am UKJ und vor dem Hintergrund der limitierten Patientenzahl sind die Ergebnisse nicht als repräsentativ für die Gesamtheit der AA-Patienten zu betrachten, erlauben aber eine Einschätzung, inwieweit Standards einer leitliniengerechten Therapie am UKJ eingehalten werden. So wurde die umfassend belegte Überlegenheit des hATG gegenüber rATG bei der AA-Therapie auch im Kollektiv des UKJ nachgewiesen. Dies und die durch die Modellrechnung der Kosten-Effektivitäts-Analyse gezeigte stabile Kosteneffektivität der hATG-Therapie sprechen für eine Wiedereinführung des hATG in Deutschland. Auch vor dem Hintergrund der Patientenrechte und ethischer Überlegungen ist die Kostenübernahme von hATG durch die gesetzliche Krankenversicherung zu fordern. Zusammenfassend sind die Wiedereinführung und Kostenübernahme der hATG-Therapie eine essentielle Voraussetzung für die Gewährleistung der bestmöglichen Therapie der AA-Patienten.

2. Einleitung

2.1. Immunologisch vermitteltes Knochenmarkversagen

Ab dem vierten Entwicklungsmonat eines Embryos findet die Hämatopoese u.a. im roten Knochenmark statt. Zum Zeitpunkt der Geburt ist das Knochenmark unter physiologischen Bedingungen der Hauptort der Hämatopoese. Es stellt somit das einzige blutbildende Organ dar und ist der Ort, an dem die lebensnotwendigen Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten aus pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen gebildet werden (Aumüller, Aust et al. 2007). Ist diese wichtige Funktion des Knochenmarks gestört, treten Zytopenien der betroffenen Zellreihen auf. Dies kann für den Patienten je nach Ausprägung der Erkrankung fatale Folgen haben. Schwere Infektionen, starke Blutungen und eine Minderversorgung des Organismus mit Sauerstoff können auftreten und lebensbedrohliche Situationen hervorrufen.

Man unterteilt das Knochenmarkversagen in angeborene und erworbene Formen. Bei beiden Formen sind hauptsächlich pluripotente hämatopoetische Stammzellen oder nicht vollständig ausdifferenzierte Vorläuferzellen der jeweiligen Zellreihe betroffen. Die Fanconi-Anämie (FA), das Shwachman-Diamond-Syndrom (SDS), das Diamond-Blackfan-Syndrom (DBS) und die Dyskeratosis congenita (DKC) sind in die Gruppe der angeborenen Formen des Knochenmarkversagens einzuordnen. Zu den erworbenen Knochenmarkversagenssyndromen wird neben der Aplastische Anämie (AA) das hypozelluläre Myelodysplastische Syndrom (hMDS) gezählt. Beide Krankheitsbilder können in Kombination mit einem Subklon der Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) auftreten. Sowohl die AA als auch das hMDS können in ein MDS und schließlich in eine Leukämie transformieren (Young, Calado et al. 2006; Malcovati, de Latour et al. 2010). Bei den erworbenen Formen spielen verschiedene Ursachen eine Rolle. Die Exposition zytotoxischer Medikamente und Chemikalien, Virusinfektionen, insbesondere mit Hepatitis-A-Viren, und durch das Immunsystem vermittelte Prozesse können an der Pathogenese beteiligt sein (Young, Calado et al. 2006).

Diese Arbeit beschäftigt sich insbesondere mit dem durch das Immunsystem induzierten Knochenmarkversagen, zu dem insbesondere die AA und das hMDS gezählt werden (siehe Abb.1). Beides sind überlappende und teilweise schwer voneinander abgrenzbare Krankheitsbilder, die sowohl in der Ätiologie und Klinik als auch der daraus resultierenden

Therapie viele Gemeinsamkeiten aufweisen (Calado 2011). Desweiteren wird auf die PNH eingegangen, die als begleitende subklonale Erkrankung mit den Knochenmarkversagensyndromen vergesellschaftet sein kann (Tichelli, Gratwohl et al. 1994).

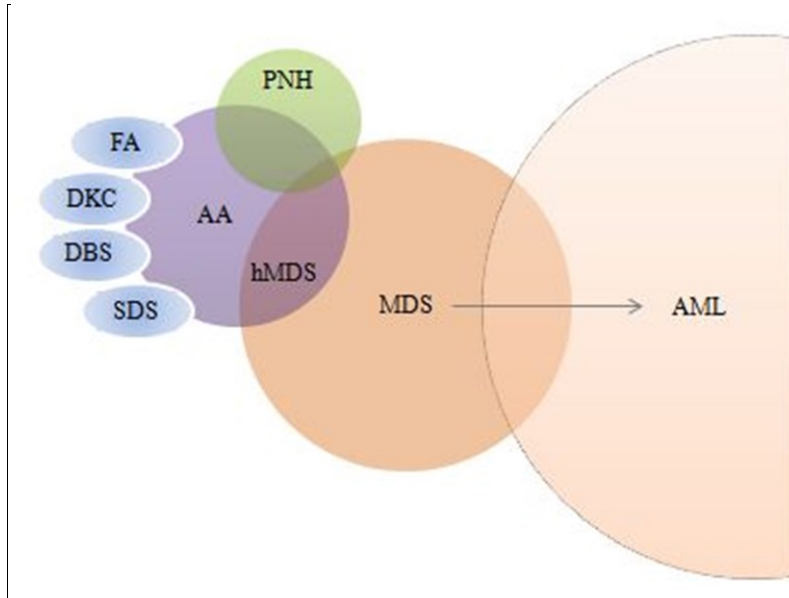


Abb. 1: Schematisierte Übersicht der Knochenmarkversagensyndrome (modifiziert nach Young, Calado et al. 2006)

2.2. Aplastische Anämie

Die AA ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, deren Zwei-Jahres-Letalität ohne Behandlung 80% beträgt (Mönich 2004). Das Krankheitsbild wurde erstmals 1888 von Paul Ehrlich beschrieben und von Vagues und Aubertin erhielt es 1904 die Bezeichnung „Aplastische Anämie“ (Ehrlich 1888; Vaquez and Aubertin 1904). Die AA ist charakterisiert durch ein hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark, in dem die fehlenden hämatopoetischen Vorläuferzellen durch Fettzellen ersetzt sind und nur noch einzelne Lymphozyten, Stromazellen und Plasmazellen vorzufinden sind. Es liegt eine periphere Panzytopenie vor (Young 2002; Engelhardt, Euken et al. 2008). Mit einer Inzidenz von 2/1000000/Jahr in den westlichen Ländern handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung (Young, Calado et al. 2006). Sie tritt am häufigsten zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr und bei Menschen, die älter als 60 Jahre alt sind, auf. Männer und Frauen sind gleich oft betroffen (Engelhardt, Euken et al. 2008).

Die AA unterteilt man abhängig von der peripheren Zytopenie in drei Schweregrade (siehe Tab. 1), wobei immer zwei der drei in der Tabelle aufgeführten Kriterien zutreffen müssen und eine Hypozellularität des Knochenmarks von mindestens 25% der altersabhängigen Knochenmarkzellularität gefordert wird. Um die sehr schwere Form (vsAA) von der schweren Form (sAA) abzugrenzen, ist eine Granulozytenzahl von $< 0,2 \cdot 10^9/l$ obligat (Engelhardt, Euker et al. 2008).

Tab. 1: Schweregrad der AA (Modifiziert nach Arastéh, Baenkler et al. 2009)

	Nicht schwere AA (nsAA)	Schwere AA (sAA)	Sehr schwere AA (vsAA)
Granulozyten ($10^9/l$)	<1	$<0,5$	$<0,2$
Thrombozyten ($10^9/l$)	<50	<20	<20
Retikulozyten ($10^9/l$)	<60	<20	<20

Die erworbene AA ist in 80% der Fälle idiopathisch. Fünfzehn Prozent werden durch myelotoxische Chemikalien und Medikamente, wie u.a. Allopurinol und Carbamazepin hervorgerufen. Weiterhin korrelieren Hepatitis-A- und Herpesvirusinfektionen eng mit dem Auftreten der AA (Young, Calado et al. 2006; Montane, Ibanez et al. 2008; Arastéh, Baenkler et al. 2009). Bei der idiopathischen Form der AA geht man von einer zugrundeliegenden Autoimmunerkrankung des Knochenmarkes aus (Arastéh, Baenkler et al. 2009). 1970 wurde in diesem Zusammenhang die wichtige Rolle der Suppressor-T-Zellen erkannt. Die Hämatopoese wird durch die aktivierten CD8⁺-T-Zellen des Knochenmarks und des peripheren Blutes inhibiert (Zoumbos, Gascon et al. 1985). Dies wird zum einen durch die Ausschüttung hemmender Zytokine, wie dem Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interferon- γ (IFN- γ) und „Transforming Growth Factor- β “ (TGF- β), sowie zum anderen durch eine Zell-Zell-Interaktion über den Fas-abhängigen Apoptoseweg vermittelt (Maciejewski, Selleri et al. 1995; Dufour, Ferretti et al. 2009). Bei 10% der Patienten mit einer erworbenen AA existiert eine Mutation der Telomerase-reverse-Transkriptase (TERT). Dies führt zu einer Verkürzung der Telomere, wodurch insbesondere sich häufig teilenden Zellen schneller zugrunde gehen (Calado and Young 2009).

Das klinische Bild der AA ist von den Symptomen der peripheren Panzytopenie geprägt, welche je nach Schweregrad und betroffener Zelllinien variable Ausmaße annehmen. Patienten klagen über Anämiesymptome wie Schwäche und Leistungsminderung, rezidivierende Infekte und erhöhte Blutungsneigung mit petechialem Blutungstyp. Ein akuter

Krankheitsbeginn geht mit dem Auftreten von Blutungen und Infektionen einher. Ein schleichender Krankheitsbeginn ist durch eine fortschreitende Anämiesymptomatik gekennzeichnet (Engelhardt, Euken et al. 2008).

Zur Diagnosesicherung fertigt man ein Blutbild und einen Blutaussstrich an, in denen eine Panzytopenie mit verminderter Retikulozytenzahl und keine atypischen Zellen nachzuweisen sind. Desweiteren kann man mit Hilfe der Knochenmarkbiopsie und anschließender Histologie das „leere Knochenmark“ darstellen (siehe Abb.2) (Young, Calado et al. 2006; Engelhardt, Euken et al. 2008).

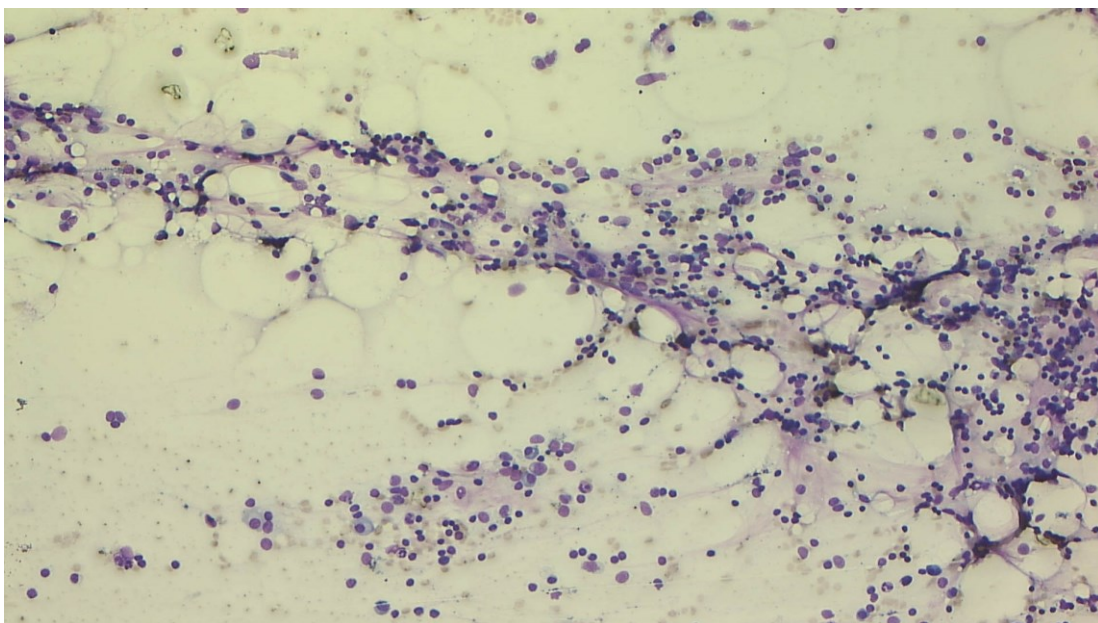


Abb. 2: Knochenmarksausstrich eines 18-jährigen Patienten mit einer sAA (Patientenkollektiv des UKJ, Zeiss AXIO Scope.AI, 10x-Vergrößerung)

2.3. Myelodysplastisches Syndrom

Das MDS umfasst eine heterogene Gruppe von Stammzellerkrankungen, welche durch eine Dysplasierate einer oder mehrerer Zellreihen des Knochenmarks von 10 bis 20% gekennzeichnet sind (Calado 2011). Das MDS wird in zwei Formen unterteilt: das in 85% der Fälle auftretende normo- oder hyperzelluläre MDS und das in bis zu 15% der Fälle auftretende hypozelluläre MDS. Das hyperzelluläre MDS wurde mit Hilfe der FAB-(French-American-British-) Klassifikation nach der Morphologie in fünf Untergruppen gegliedert. Diese 1982 erstellte Einteilung wurde 1999 von der WHO-(Weltgesundheitsorganisations-) Klassifikation, welche neben der Morphologie auch die jeweilige Linienzugehörigkeit

berücksichtigt, abgelöst und bis zur letzten Novellierung 2008 fortlaufend weiterentwickelt (Engelhardt, Euker et al. 2008; Swerdlow, Campo et al. 2008).

In diesen Klassifikationen wird das hMDS nicht berücksichtigt. Charakteristisch für das hMDS ist eine verminderte Zellzahl des Knochenmarks und eine Dysplasierate von 10-20% einer oder mehrerer Zellreihen (Tefferi and Vardiman 2009). Ebenso existiert häufig eine periphere Panzytopenie, welche die Symptome der Erkrankung prägt. Das Transformationsrisiko zu einer Leukämie ist erhöht (Passweg, Giagounidis et al. 2011). Das MDS stellt mit einer Inzidenz von 20/100000/Jahr bei über 70-Jährigen eine der häufigsten hämatologischen Systemerkrankungen des Erwachsenen dar. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit steigt mit der Zunahme des Lebensalters. Männer erkranken um den Faktor 1,8 häufiger als Frauen (Rollison, Howlader et al. 2008).

Dem hMDS liegt eine autoimmune Genese, welche noch nicht vollständig geklärt ist, zu Grunde (Calado 2011). Das Knochenmark ist durch eine immunologisch bedingte Hypoplasie mit Bildung einer klonalen Zellpopulation, welche durch undifferenzierte, dysplastische, in ihrer Funktion gestörte Zellen gekennzeichnet ist, charakterisiert. Desweiteren ist die spontane Apoptoserate gesteigert, was die Zytopenie einer oder mehrerer Zellreihen im Blutbild zusätzlich verstärkt (Tefferi and Vardiman 2009; Calado 2011). Das hMDS zeigt ein deutlich von der Norm abweichendes Serum-Zytokinprofil. Es liegt eine Überexpression Apoptose fördernder Mediatoren, wie TNF- α und TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand), und eine verminderte Bildung von Inhibitoren der Apoptose, wie FLICE (Flice-like inhibitory protein), vor (Verhoef, De Schouwer et al. 1992; Zang, Goodwin et al. 2001; Stifter, Heiss et al. 2005). Durch die Erhöhung von TNF- α und IFN- γ wird die Expression der iNOS (induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase), welche eine Dysregulation der Hämatopoese vermittelt, aktiviert (Stifter, Heiss et al. 2005). Weiterhin liegt wie bei der AA eine Expansion von T-Helfer-Zellen (CD4+) und zytotoxischen T-Zellen (CD8+) vor (Fozza, Contini et al. 2009).

Zur Diagnosestellung fertigt man u.a. ein Blutbild, einen Blutausschrieb und eine Knochenmarkpunktion mit anschließender Histologie, Zytologie und Zytogenetik an, mit deren Hilfe man die Dysplasierate und die verschiedenen Dysplasieformen darstellen kann. Um die Diagnose hMDS zu sichern muss neben der Dysplasie eine verminderte Zellularität

des Knochenmarkes, welche bei einem Alter unter 60 Jahren weniger als 30% und über 60 Jahren weniger als 20% beträgt, vorliegen. Aufgrund der verminderten Knochenmarkzellularität ist es teilweise schwierig, die für die Diagnose notwendige Dysplasierate von 10% zu ermitteln. Daher ist der Übergang zwischen AA und hMDS fließend (Calado 2011). Übersteigt der Anteil der Myeloblasten im Knochenmark und peripheren Blut 20%, handelt es sich um eine akute myeloische Leukämie (AML) (Tefferi and Vardiman 2009).

2.4. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) hat eine Prävalenz von 2-5/1000000/Jahr und ist durch einen sehr variablen Verlauf gekennzeichnet (Arastéh, Baenkler et al. 2009). Bei dieser Krankheit liegt eine erworbene Mutation des Phosphatidylinositolglykan-Klasse-A-Gens (PIG-A-Gen) vor. Dadurch ist die Ausbildung des Glykosyl-phosphatidyl-inositol-(GPI-) Anker, der eine Verankerungsstruktur für funktionell wichtige Oberflächenmoleküle auf Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten bildet, vermindert. Auf den GPI-Anker angewiesen sind u.a. die Komplement-inaktivierenden Proteine CD55 (Decay accelerating factor) und CD59 (Membrane- inhibitor of reactive lysis) auf der Erythrozytenmembran. CD55 und CD59 haben die Aufgabe, Komplementfaktoren, die auch beim Gesunden ständig in geringem Maße auf der Erythrozytenmembran aktiviert sind, abzubauen (Nicholson-Weller, March et al. 1983; Risitano and Rotoli 2008). Bei einem Mangel dieser GPI-verankerten Proteine kommt es zu einer Hypersensitivität des Komplementsystems und somit zur verstärkten Komplement-vermittelten Lyse der Erythrozyten (Risitano and Rotoli 2008).

Klinisch äußert sich die Hämolyse durch eine Anämie, Kopfschmerzen, Ermüdungszustände, Eisenmangel, Ikterus, Nierenfunktionsstörungen, dunklen Morgenurin und erhöhte Laktatdehydrogenasespiegel (Engelhardt, Euken et al. 2008; Risitano and Rotoli 2008). Die Anzahl der Leukozyten ist trotz Mangel der GPI-verankerten Proteine zu einem großen Teil nicht reduziert, da sie zusätzliche nicht GPI-verankerte, das Komplementsystem inaktivierende Proteine, wie bspw. das CD46, auf ihrer Oberfläche exprimieren (Christmas, de la Mata Espinosa et al. 2006). Durch eine erhöhte Gerinnungsaktivität kommt es zu einer gesteigerten Thrombosebildung (Risitano and Rotoli 2008). Der Mangel an CD55 und CD59 wird durchflusszytometrisch diagnostiziert, die Mutation des PIG-A-Gens lässt sich

molekulargenetisch mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nachweisen (Engelhardt, Euker et al. 2008).

2.5. Therapie

Zu den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen des immunologisch vermittelten Knochenmarkversagens zählen die supportive Therapie, immunsuppressive Therapie und hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT). Die Wahl der geeigneten Therapieform ist von dem Schweregrad der Erkrankung, den peripheren Zellzahlen, der klinischen Symptomatik, dem Alter des Patienten, Komorbiditäten und der Verfügbarkeit eines HLA-(humanes Leukozyten-Antigen-)identischen Stammzellspenders abhängig.

Mittels der supportiven Therapie wird eine Linderung der Symptome ohne kausalpathogenetischen Therapieansatz angestrebt. Hierzu zählt der Blutersatz durch Transfusion, die Infektionsprophylaxe durch antibiotische und antimykotische Wirkstoffe und ggf. die Verabreichung Hämatopoese-stimulierender Zytokine.

Eine weitere Therapiesäule ist die immunsuppressive Therapie (IST) mit Steroiden, Ciclosporin A (CSA) und Antithymozytenglobulin (ATG). Das Spektrum immunsuppressiver Substanzen umfasst weiterhin Cyclophosphamid, Mycophenolat Mofetil und Alemtuzumab. Diese Wirkstoffe haben sich nicht in der üblichen Standardtherapie durchgesetzt (Tisdale, Dunn et al. 2000; Scheinberg, Nunez et al. 2006; Risitano, Selleri et al. 2010). Da das aberrant aktivierte Immunsystem eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der AA und des hMDS spielt, ist die Immunsuppression ein Schlüssel zur kausalpathogenetischen Therapie des Knochenmarkversagens. Die immunsuppressive Therapie (IST) kann in eine „einfache“ immunsuppressive Therapie (eIST) und in eine intensivierte immunsuppressive Therapie (iIST) unterteilt werden.

Zu den Medikamenten der eIST werden Steroide und CSA gezählt. Steroide, wie das in diesem Zusammenhang am häufigsten verwendete Prednisolon, hemmen die Effektorfunktion der überexprimierten inhibitorischen Zytokine, wie TNF- α und IFN- γ , und wirken somit der Störung der Hämatopoese entgegen (Risitano 2010). CSA ist ein Calcineurininhibitor, welcher die Interleukin-2-abhängige T-Zell-Aktivierung und –Differenzierung verhindert

(Risitano 2010). In einer britischen Studie sprachen 0% der MDS-Patienten auf eine CSA-Monotherapie an (Atoyebi, Bywater et al. 2002). Im Gegensatz dazu kam es bei 46% der Patienten mit einer AA zu einem Ansprechen (Marsh, Schrezenmeier et al. 1999).

Die iIST umfasst die Behandlung mit ATG. Die ATG-Therapie ist als Erstlinientherapie bei Patienten mit einer AA indiziert, welche jünger als 40-50 Jahre sind und über keinen voll HLA-kompatiblen Geschwisterspender hämatopoetischer Stammzellen verfügen, sowie bei Patienten, die älter als 40 bzw. 50 Jahre sind (siehe Abb.3). Eine Kombination des ATG mit dem CSA verspricht im Rahmen der AA- und MDS-Behandlung höhere Erfolgsraten als die ATG- und CSA-Monotherapie (Marsh, Schrezenmeier et al. 1999). Das Ansprechen des hMDS auf eine Kombinationstherapie mit ATG und CSA variiert zwischen 16 und 45% (Yazji, Giles et al. 2003; Broliden, Dahl et al. 2006; Sloand, Wu et al. 2008; Calado 2011). Das Ansprechen von AA-Patienten, die eine Kombinationstherapie von hATG und CSA erhalten, wurde mit Werten zwischen 50-81% publiziert (Frickhofen, Heimpel et al. 2003; Rosenfeld, Follmann et al. 2003; Locasciulli, Oneto et al. 2007; Teramura, Kimura et al. 2007). Zu den allgemeinen Faktoren, welche einen positiven Einfluss auf das Therapieansprechen haben, zählen ein geringer Krankheitsgrad, eine kurze Krankheitsdauer und ein junges Patientenalter. Desweiteren ist der HLA-DR15 Genotyp sowie der Nachweis eines PNH-Subklons prognostisch günstig (Engelhardt, Euken et al. 2008).

Ein weiterer kausalpathogenetischer Therapieansatz zur Behandlung des immunologisch vermittelten Knochenmarkversagens ist die HSZT. Bei Patienten mit einer sAA oder vsAA, die jünger als 40 Jahre oder bei gutem Allgemeinzustand jünger als 50 Jahre sind und über einen HLA-kompatiblen Geschwisterspender verfügen, besteht die primäre Indikation zu einer schnellstmöglichen HSZT (siehe Abb.3) (Marsh, Ball et al. 2009). Diese Therapie hat für gut selektierte Patienten ein hohes kuratives Potential mit einer Heilungsrate von 90%. Beim MDS ist die HSZT die einzige Behandlung, die eine Langzeitremission erreicht (Warlick, Cioc et al. 2009). Gute Chancen eine Heilung zu erreichen liegen vor, wenn es zu keine schwerwiegenden Komplikationen bei der Durchführung der HSZT kommt und im Anschluss keine Abstoßungsreaktion auftritt. Eine solche Abstoßungsreaktion wird auch bezeichnet als Graft-versus-Host Reaktion (GvHR) (Jaime-Perez, Ruiz-Arguelles et al. 2005).

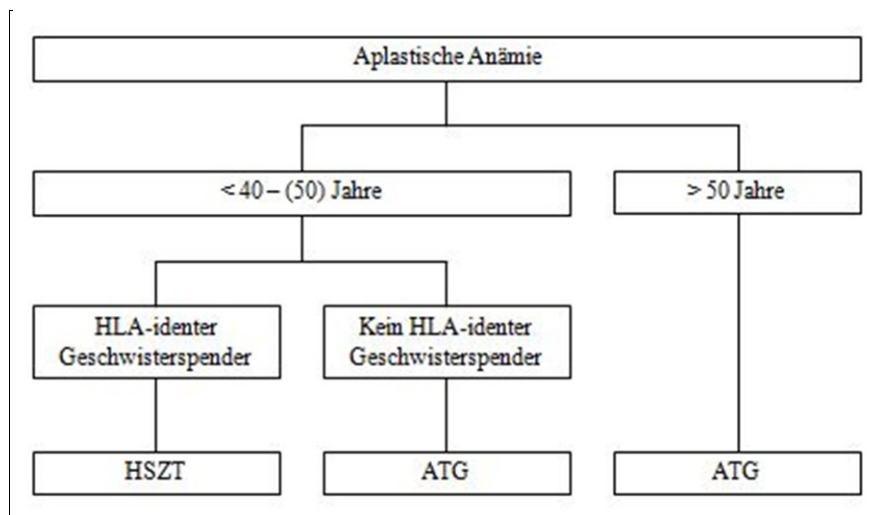


Abb. 3: Therapie der AA (Modifiziert nach Schrezenmeier, Brümmendorf et al. 2012)

Die Indikationsstellung einer HSZT ist an viele Grundvoraussetzungen gebunden. Diese sind häufig keine essentiellen Voraussetzungen für die Einleitung einer iIST. Das Vorliegen des HLA-identen Stammzellspenders und das Alter des Patienten unter 50 Jahre sind für den Beginn einer iIST nicht notwendig. Desweiteren ist die Therapie-abhängige Mortalität bei der iIST geringer als bei der HSZT. Von Nachteil ist jedoch, dass mittels der iIST meist nur ein partielles Ansprechen erzielt wird, wobei zwar eine Transfusionsunabhängigkeit, aber keine vollständige Normalisierung des Blutbildes besteht. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von sekundären klonalen Erkrankungen ist im Rahmen der Therapie mit ATG erhöht, es liegt eine Rezidivrate von 25% vor und es kommt häufiger zum Auftreten schwerer bakterieller und viraler Infektionen (Frickhofen, Kaltwasser et al. 1991; Jaime-Perez, Ruiz-Arguelles et al. 2005).

Zur Behandlung einer PNH, welche nicht im Verbund mit einer AA oder dem hMDS auftritt, hat sich der Antikörper (AK) Eculizumab bewährt. Eculizumab inhibiert durch die Bindung des Proteins C5 des Komplementsystems die Komplement-vermittelte Hämolyse, reduziert das Thromboserisiko und steigert somit die Lebensqualität (Risitano and Rotoli 2008).

2.6. Antithymozytenglobulin

ATG ist ein heterogenes Gemisch polyklonaler AK. Es wird aus den gereinigten Blutseren von Kaninchen und Pferden gewonnen. Die Tiere wurden im Vorfeld je nach dem, um welches ATG-Präparat es sich handelt, mit menschlichen Thymozyten oder Zellen der Jurkat-

Zelllinie immunisiert (Tab. 2) (Mönich 2004; Scheinberg, Nunez et al. 2011). ATG hat eine selektive immunsuppressive Wirkung auf T-Lymphozyten einhergehend mit einer Wirkung auf die T-Zellen-Aktivierungskaskade und einer Depletion der T-Lymphozyten. Bei den mit ATG behandelten Patienten kann man oftmals schon am Tag nach Einleitung der Behandlung eine Lymphopenie feststellen. Nebenwirkungen, die im Rahmen der ATG-Therapie auftreten können, sind anaphylaktische Reaktionen, Infektionen, Sepsis, Dyspnoe, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, allergische Hautreaktionen wie Pruritus und Exantheme, Myalgien, hypertone Episoden, Fieber, Schüttelfrost, Serumkrankheit und eine erhöhte Inzidenz für Malignome.

Die unterschiedlichen ATG-Typen variieren in Bezug auf die Effizienz der Behandlung des Knochenmarkversagens sowie in ihrem Toxizitätsprofil. Dies resultiert aus den unterschiedlichen zur Herstellung genutzten Tierspezies und den zur Immunisierung verwendeten Immunzellen (Mönich 2004; Scheinberg, Nunez et al. 2011).

2.6.1 Entwicklung von ATG in der Behandlung der AA

Bei den ersten Stammzelltransplantation im Rahmen der AA-Behandlung in den 1970er Jahren wurde ATG zur Konditionierungstherapie neben Cyclophosphamid und der Ganzkörperbestrahlung verwendet. Bei einigen Patienten kam es bei einer nicht erfolgreichen HSZT zu einer Abstoßung des Transplantates. Dennoch zeigte sich im Verlauf auf dem Boden einer partiell rekonstituierten autonomen Hämatopoese eine Verbesserung des Blutbildes (Mathe, Amiel et al. 1970). Basierend auf dieser Entdeckung entstand die Theorie, dass die IST alleine eine Therapieoption bei der AA darstellt. Dies führte zur klinischen Erprobung der ATG-Monotherapie bei der AA. Die Erfolgsrate der ATG-Therapie entsprach zu dieser Zeit der Erfolgsrate der HSZT mit einem HLA-identischen Geschwisterspender (Speck, Gratwohl et al. 1981).

Eine Kombination von ATG mit CSA erhöhte die Rate des Therapieansprechens verglichen mit der ATG-Monotherapie von 41 auf 70%. Durch die zusätzliche Gabe von CSA wurde der durchschnittliche Zeitraum zwischen Behandlung und Ansprechen von 82 auf 60 Tage verkürzt und das Risiko des Behandlungsversagens verringert. Die reduzierte Erholungszeit geht mit einem geringeren Bedarf an supportiven Therapiemaßnahmen und dadurch einer Reduktion des Risikos von Abstoßungsreaktionen gegenüber Blutprodukten einher. Hierdurch

resultierte eine deutliche Verminderung von Behandlungskosten. Dennoch gilt, dass CSA die Nebenwirkungsrate mit möglicher Induktion von Hepatotoxizität, Nephrotoxizität, Zahnfleischhyperplasie, Hypertrichosis und Ausbildung von Ödemen erhöht. Aufgrund einer Langzeitimmunsuppression mit CSA steigt die Gefahr von viralen, fungalen und bakteriellen Infektionen. Durch die Kombinationstherapie kann keine Verbesserung der Rezidivrate im Vergleich zur ATG-Monotherapie erzielt werden. (Frickhofen, Heimpel et al. 2003).



Die aktuelle Standardtherapie gemäß der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO; www.dgho-onkopedia.de) ist die Dreifachkombination von ATG, CSA und Prednisolon. Dies gilt für Patienten mit einer sAA oder vsAA, die älter als 40 Jahre bzw. 50 Jahre sind, die jünger als 40 bzw. 50 Jahre sind und über keinen HLA-identischen Geschwisterspender verfügen und für Patienten mit einer nsAA, bei denen eine Gefährdung durch eine mindestens eine Zellreihe betreffende Zytopenie besteht (Marsh, Ball et al. 2009; Schrezenmeier, Brümmendorf et al. 2012).

Die Kombinationstherapie von ATG und CSA mit additivem G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) hat sich trotz Reduktion der Infektionsrate und der Krankenhausaufenthaltsdauer nicht durchgesetzt. Gründe dafür sind, dass die zusätzliche Gabe von Wachstumsfaktoren keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben, die Remissionsrate, die Rezidivrate und die Mortalität hat (Tichelli, Schrezenmeier et al. 2011).

2.6.2 Konkurrenz von Pferde-ATG und Kaninchen-ATG

Eine Unterteilung der unterschiedlichen ATG-Präparate ergibt sich nach den unterschiedlichen Tierspezies, aus welchen sie gewonnen wurden. Somit unterscheidet man aus Pferden gewonnenes ATG (hATG), zu welchem ATGAM[®] und Lymphoglobulin[®] gezählt wird, von dem aus immunisierten Kaninchen isoliertem ATG (rATG), dem ATG-Fresenius[®] und Thymoglobulin[®] (siehe Tab.2).

Tab. 2: Übersicht ATG-Präparate (Modifiziert nach Passweg und Marsh 2010)

ATG-Präparat	Zur Immunisierung genutzte Zellen	Zulassung in D im Jahr 2012 für AA-Therapie	Empfohlene Dosis
ATGAM [®]	Humane Thymozyten		40 mg/kg * 4d
Lymphoglobulin [®]	Humane Thymozyten		15 mg/kg * 5d
Thymoglobulin [®]	Humane Thymozyten		3,75 mg/kg * 5d
ATG-Fresenius [®]	Jurkat-Zelllinie		5 mg/kg * 5d

Roter Kreis: keine aktuelle Zulassung; Grüner Kreis: aktuelle Zulassung

In den 1960ern und 70ern wurden die verschiedenen ATG-Präparate in unterschiedlichen Dosierungen bei der Behandlung und Prävention der Abstoßungsreaktionen von Nierentransplantaten, der Prävention der GvHR, der Konditionierung bei KMT und der Behandlung der AA getestet (Gaber, Monaco et al. 2010). In den 1980ern kam es zu der Einführung der hATG-Präparate in Europa. Thymoglobulin[®] war ab 1984 in Europa und erst ab 1999 in Amerika verfügbar. Später wurde ATG-Fresenius[®] entwickelt und in Europa eingeführt (Gaber, Monaco et al. 2010).

Bis zum Jahr 2007 galt das hATG Lymphoglobulin[®] als Standardtherapeutikum für die Behandlung der AA in Europa. Lymphoglobulin[®] war zur AA-Therapie in Deutschland zugelassen. Das hATG ATGAM[®] hingegen erhielt trotz seines Ansehens als Standardtherapie der AA in den USA keine Zulassung in Deutschland. Thymoglobulin[®] kam als Zweitlinientherapie, wenn kein Ansprechen auf die primäre Therapie der AA vorlag, zum Einsatz. Desweiteren erfolgte die Verwendung von Thymoglobulin[®] bei Transplantationen. Das rATG-Präparat ATG-Fresenius[®] erhielt ebenso keine Zulassung für die AA-Therapie (Schrezenmeier, Brümmendorf et al. 2012).

Im Jahr 2007 wurde das hATG-Präparate Lymphoglobulin[®] in Europa vom Markt genommen und nahezu vollständig durch das rATG Thymoglobulin[®] ersetzt. Laut einer persönlichen Rückfrage bei Sanofi, erfolgte der Rückzug der hATG-Präparate vom europäischen Markt aus Produktivitäts- und Effizienzgründen. Dies widerspricht dem medizinischen Nutzen von hATG, welcher durch die internationale Studienlage gestützt ist. Nahezu alle großen Studien

zur Beurteilung der Effizienz von ATG bei der AA-Behandlung haben die Therapieerfolge unter hATG betrachtet. Das rATG Thymoglobulin® wurde bis dahin größtenteils als Zweitlinien-IST nach einer nicht erfolgreichen Behandlung mit hATG verabreicht und somit auch lediglich in diesem Zusammenhang umfassend bewertet. Die Erfolgsrate von rATG als Zweitlinien-IST ist mit der von hATG als Erstlinientherapie gleichsetzen (Di Bona, Rodeghiero et al. 1999; Scheinberg, Nunez et al. 2006).

Fakten, die ein hohes Ansprechen auf rATG bei der AA-Behandlung vermuten lassen, sind zum einen, dass die Erfolgsraten von rATG als Zweitlinientherapeutikum bei der AA mit denen von hATG als Erstlinientherapeutikum gleichzusetzen sind (Di Bona, Rodeghiero et al. 1999; Scheinberg, Nunez et al. 2006). Weiterhin erlangt rATG bessere Effekte als hATG bei der Prävention und Behandlung von akuten Abstoßungsreaktionen von Nierentransplantaten (Brennan, Flavin et al. 1999). Desweiteren hat rATG eine stärkere immunsuppressive Wirkung. Es hat eine größere Affinität zu Lymphozyten, vermittelt eine stärkere, länger andauernde Lymphozytopenie und verfügt über eine längere Halbwertszeit (Passweg and Marsh 2010). Außerdem induziert rATG im Gegensatz zu hATG die Entwicklung regulatorischer T-Zellen aus normalen T-Zellen in Gewebekulturen, was der unerwünschten Immunantwort, die die Störung der Hämatopoese bei der AA verursacht, entgegenwirkt (Feng, Kajigaya et al. 2008). Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde rATG in Europa als Erstlinientherapie bei der AA-Behandlung, wenn keine HSZT in Frage kommt, eingeführt, ohne dass dies im Vorfeld ausreichend getestet wurde (Scheinberg, Nunez et al. 2011).

Ergebnisse einer randomisierten Studie, in welcher das hATG ATGAM® mit dem rATG Thymoglobulin® im Rahmen der AA-Behandlung verglichen wurden, überraschten. Das Ansprechen der Hämatopoese nach sechs Monaten betrug bei hATG 68% und bei rATG lediglich 37%. Auch das Gesamtüberleben nach drei Jahren war bei den Patienten, die hATG erhielten, mit 96% im Gegensatz zu denen, die rATG bekamen, mit 76% höher. Diese Studie zeigt, dass rATG bei der Behandlung der AA dem hATG unterlegen ist (Scheinberg, Nunez et al. 2011). Diese neuen Erkenntnisse stellen die Entfernung der hATG-Präparate vom europäischen Markt, den Entzug der Zulassung des Lymphoglobulin® für die AA-Behandlung und die alleinige Zulassung des Thymoglobulin® für AA-Patienten in Deutschland und Europa in Frage.

Es besteht derzeit lediglich die Möglichkeit des Bezuges von hATG aus dem Ausland (Scheinberg, Nunez et al. 2011). Aufgrund der damit verbundenen Import- und Transportkosten kommt es zu einem erheblichen Anstieg der im Vergleich zu Thymoglobulin® generell erhöhten Behandlungskosten. Desweiteren ist die derzeitige Produktion des hATG nicht für die weltweite Nachfrage ausgelegt und somit quantitativ unzureichend. In Deutschland ist die Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen an den Zulassungsstatus der jeweiligen Medikamente gebunden. Da eine Therapie mit hATG aufgrund des fehlenden Zulassungsstatus von den Kostenträgern nicht regelhaft übernommen wird, muss jeder hATG-Bestellung eine Beantragung der Kostenübernahme bei der jeweiligen Krankenkasse des Patienten vorausgehen. Dieser Kostenübernahmeantrag zieht zusätzliche bürokratischen Aufgaben und je nach Genehmigungsdauer eine Verzögerung des Behandlungsbeginnes nach sich. In vielen Fällen wird die Kostenübernahme durch die Krankenkasse abgelehnt und eine Therapie mit rATG nahegelegt (Heublein, Wehner et al.).

3. Fragestellung und Zielsetzung

Die derzeitige Standardtherapie der AA am Universitätsklinikum Jena (UKJ) bei Patienten, die ungeeignet für eine HSZT sind, ist eine Kombinationstherapie aus ATG, CSA und Prednisolon. Seit dem im Jahr 2007 hATG aus ökonomischen Erwägungen in Europa vom Markt genommen wurde, werden die aus Kaninchen isolierten ATG-Präparate Thymoglobulin® und ATG-Fresenius® eingesetzt. Dies erfolgte zwangsläufig ohne strenge Therapieprüfung nach wissenschaftlichen Kriterien mit der Argumentation, dass das verfügbare rATG eine vergleichbare Wirksamkeit hat.

Aufgrund der Ergebnisse des randomisierten Vergleichs zwischen rATG und hATG von Scheinberg, Nunez et al. muss der Einsatz von rATG im Rahmen der Erstlinientherapie der sAA und vsAA hinterfragt werden (Scheinberg, Nunez et al. 2011). Vor diesem Hintergrund sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Retrospektive Erfassung aller Patienten mit AA, hMDS und PNH-Subklon, welche in der Abteilung Hämatologie und Onkologie des UKJ seit 1989 behandelt wurden.
2. Charakterisierung der Studienpopulation.
3. Analyse des Therapieansprechens (hämatologischen Ansprechen nach sechs Monaten).
4. Gezielte Betrachtung der AA-Patienten, welche am UKJ mit einer iIST behandelt wurden:
 - Erfassung und Vergleich des hämatologischen Ansprechens der Therapie mit hATG und rATG.
 - Erfassung des Toxizitätsprofils der ATG-Präparate in Kombination mit CSA.
 - Vergleich der Studienpopulation mit der publizierten Literatur.
5. Gesundheitsökonomische Kosten-Effizienz-Analyse bezüglich zusätzlicher Kosten pro gewonnenes Lebensjahr durch Therapie mit hATG im Vergleich zu rATG.

6. Analyse des Ansprechens von AA-Patienten mit einer HSZT als Erstlinientherapie bzw. Zweitlinientherapie. Vergleich der Ergebnisse mit Daten der Literatur.
7. Analyse des Ansprechens und der Überlebensrate von AA-Patienten, die lediglich eine IST in Form von CSA und/ oder Prednisolon erhielten. Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur.

Ziel dieser retrospektiven Datenerhebung ist es, den Ist-Zustand am UKJ bzgl. der Therapie von Knochenmarkversagen zu erfassen und somit das Haus-eigene Patientenkollektiv in den Kontext der international diskutierten Studienergebnisse zu stellen. Auf dem Boden der Analyse soll die Behandlungsqualität auch im Vergleich zu weiteren deutschen Behandlungszentren erhoben werden (Tichelli, Schrezenmeier et al. 2011). Dies wird ermöglichen, die zukünftige Therapiestrategie bei Patienten mit AA Patienten-zentriert, aber auch im Kontext der ökonomischen Rahmenbedingungen, festzulegen.

4. Material und Methoden

Um die aufgeführten Fragestellungen und Zielsetzungen dieser Arbeit umfassend klären zu können, wurde die im folgendem beschriebene Festlegung des Studiendesigns, Erstellung eines Patientenkollektives, Datenerhebung und statistische Auswertung durchgeführt.

4.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Es wurden die am UKJ behandelten Patienten mit Knochenmarkversagen im Behandlungszeitraum von 12/1988 bis 04/2012 erfasst. Die Nachbeobachtungszeit endet am 31.03.2013. Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Studie. Eingeschlossen wurden alle therapiepflichtigen AA- und hMDS-Patienten mit oder ohne PNH-Subklon. Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Knochenmarkversagen eine medikamentös-toxische Ätiologie aufweist. In diesen Fällen ist der Krankheitsverlauf häufig selbstlimitierend mit Karenz der ursächlichen Noxe.

Der primäre Endpunkt ist das Ansprechen sechs Monate nach Therapieeinleitung. Als sekundäre Endpunkte sind das Ansprechen nach drei und neun Monaten sowie bei der letzten Nachbeobachtung definiert (Scheinberg, Nunez et al. 2011). Das Gesamtansprechen wird am primären Endpunkt erfasst. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich von der ersten Vorstellung bis zum letzten Untersuchungstermin bzw. bis zum Tod.

4.1.1 Patientenselektion

Zu Beginn wurde eine Vorselektion mit allgemein gestalteter Suchanfrage gestartet, um möglichst alle in Frage kommenden Patienten zu erfassen. Diese wurde mit Hilfe des „elektronischen medizinischen Informationssystems zur Langzeitdokumentation“ Ict EMIL (Fa. ICT, Dipl. Ing. Michael Schumann, Marburg) sowie SAP (SAP AG, Walldorf) und der Patientendokumentation der Abteilung Stammzelltransplantation der Klinik für Innere Medizin II des UKJ getroffen. Die Suchanfrage in Ict EMIL umfasste die Suchbegriffe AA, sAA, vsAA, hMDS, PNH, HSZT, ATG, CSA und Prednisolon. Im SAP wurden alle Patienten herausgefiltert, bei denen im Rahmen der Therapie am UKJ die Substanzen ATG, Antithymozytenglobulin, rATG und hATG dokumentiert wurde. Desweiteren kam es zu einer Selektion von Patienten, deren Diagnose die Schlagwörter Anämie, Aplastische Anämie, AA,

sAA, vsAA, hMDS und PNH beinhaltet. Bei den im Ict EMIL und SAP recherchierten Patienten erfolgte eine genauere Betrachtung der Krankenakten und der dokumentierten Krankheitsbilder der Patienten. Es erfolgte lediglich die Aufnahme der Patienten, bei denen die Krankheitsbilder AA und hMDS ggf. mit einem PNH-Subklon als Diagnose aufgeführt wurden. Von den in der Stammzelltransplantationsliste aufgeführten Patienten wurden jene, welche im Rahmen einer AA-Behandlung eine HSZT erhielten, fokussiert betrachtet.

Nach der Überprüfung der Einschlusskriterien konnte aus der vorselektierten Patientengruppe ein 38 Patienten umfassendes Kollektiv eruiert werden. Die selektionierten Patienten konnten anhand ihres primär diagnostizierten Krankheitsbildes und des Therapieregimes in mehrere Subgruppen untergliedert werden.

4.1.2 Subgruppenanalyse der AA- und hMDS-Patienten

Die Gesamtheit der eruierten AA-Patienten wurde in drei Untergruppen gegliedert.

Kohorte 1: „AA+ATG“

Diese Patientengruppe umfasst alle AA-Patienten, die eine iIST in Form von ATG als Erstlinientherapie erhalten haben.

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt auf diesem Patientenanteil. Um einen adäquaten Vergleich des Ansprechens auf die aus verschiedenen Tieren isolierten ATG-Präparate erstellen zu können, erfolgt eine separate Betrachtung der Patienten, die rATG und der Patienten, die hATG erhielten. Um eine gezielte Beurteilung des Therapieansprechens auf das ATG-Präparat durchführen zu können, galten sekundäre HSZT oder Zweitlinien-iIST als Gründe für Zensierung.

Kohorte 1a: „AA+rATG“

In dieser Gruppe befinden sich alle AA-Patienten, welche als Erstlinientherapie eine iIST mit rATG erhielten.

Kohorte 1b: „AA+hATG“

AA-Patienten dieser Subgruppe erhielten als Erstlinientherapie hATG.

Die AA-Patienten, denen keine iIST zukam, wurden wie folgt unterteilt.

Kohorte 2: „AA+eIST/supportiver Therapie“

Dieser Gruppe wurden AA-Patienten zugeteilt, die eine eIST mit CSA, Prednisolon und/oder Danazol erhielten. Desweiteren umfasst diese Gruppe Patienten, die lediglich eine supportive Therapie in Form von Blutprodukten, Infektionsprophylaxe oder anderer symptomatischer Therapie erhielten.

Kohorte 3: „AA+HSZT“

Zu der Kohorte 3 werden Patienten gezählt, deren AA mit einer primären HSZT behandelt wurde.

Desweiteren wurden die hMDS-Patienten als eine separate Subgruppe zusammengefasst.

Kohorte 4: „hMDS+iIST/eIST“

Diese Gruppe umfasst hMDS-Patienten, die eine iIST in Form von ATG oder eine eIST in Form von CSA oder/und Prednisolon als Erstlinientherapie erhalten haben.

4.2 Patientencharakterisierung

Die Erhebung der Patientendaten erfolgte ebenso mit Hilfe der elektronischen Patientendokumentationssysteme Ict EMIL und SAP.

4.2.1 Parameter und Definitionen zur Charakterisierung des Gesamtkollektives

In der allgemeinen Patientencharakteristik wird ein Überblick über die Gesamtanzahl der in dieser retrospektiven Datenanalyse betrachteten Patienten geboten. Es erfolgte eine Darstellung des Patientenalters zum Zeitpunkt der ED (Erstdiagnose) und des Zeitintervalls, welches zwischen ED und TB (Therapiebeginn) verstrichen ist. Weiterhin kann man die Geschlechterverteilung entnehmen. Die Ätiologie des Knochenmarkversagens wird aufgeschlüsselt. In Frage kommende Krankheitsursachen sind idiopathischer und infektiöser

Genese. Patienten mit einem Knochenmarkversagen medikamentös-toxischen Ursprungs wurden von der näheren Betrachtung ausgeschlossen.

Desweiteren wurde eruiert ob eine HSZT erfolgte. Bei der Art der HSZT unterscheidet man die PBSZT (periphere Blutstammzelltransplantation) von der KMT (Knochenmarktransplantation). Bei der PBSZT werden aus peripherem Blut gewonnene Stammzellen für die Transplantation verwendet. Bei der KMT bildet das Knochenmark die Quelle der Stammzellen. Weiterhin wurde ermittelt ob bei den Patienten ein PNH-Subklon vorliegt.

Alle Daten zur Beschreibung der oben genannten Parameter wurden den Dokumenten der jeweiligen Akten der Patienten entnommen. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die von den behandelnden Hämatologen und Onkologen verfassten Arztbriefe gelegt.

4.2.2 Parameter und Definitionen zur Charakterisierung der AA-Patienten

Im Folgenden werden die Parameter dargestellt, die additiv bei allen Patienten mit einer diagnostizierten AA betrachtet wurden. Dazu gehört der Schweregrad der AA bei ED und TB. Der Schweregrad der AA wurde unterteilt in nsAA, sAA und vsAA. Die zur Schweregradbestimmung notwendigen Laborparameter sind die Werte der neutrophilen Granulozyten, Retikulozyten und Thrombozyten. Die Festlegung des Schweregrades erfolgte anhand der in der Einleitung beschriebenen Einteilung in Tab.1 (Arastéh, Baenkler et al. 2009). Es folgt die Bestimmung des Zeitintervalls zwischen ED und TB, sowie der Nachbeobachtungszeit. Diese ist definiert als Zeitintervall zwischen TB und letzter Nachsorgeuntersuchung. Es wurde die Notwendigkeit der Substitution von Erythrozytenkonzentrat (EK) und Thrombozytenkonzentrat (TK) ermittelt.

Zur Beurteilung der Behandlungseffizienz wurde das Therapieansprechen drei, sechs und neun Monate nach erfolgter Therapie, sowie das Ansprechen bei der letzten Nachsorge beschrieben. Das Ansprechen der AA auf die verschiedenen Therapiemodalitäten wurde untergliedert in eine komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), keine Remission (NR), Rezidiv und progrediente Erkrankung. Eine CR liegt vor bei einem dem Alter entsprechenden Normwert des Hämoglobins (siehe Tab. 2), einem Wert der Thrombozyten \geq

$100 \cdot 10^9/l$ und neutrophilen Granulozyten $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$. Eine PR ist definiert als eine Unabhängigkeit des Patienten von der Substitution von EK und TK mit Werten der Thrombozyten $\geq 30 \cdot 10^9/l$ und der neutrophilen Granulozyten $\geq 0,5 \cdot 10^9/l$. Das Rezidiv ist gekennzeichnet durch eine im Krankheitsverlauf erreichte PR oder CR mit anschließendem Abfall der Blutzellzahl in den transfusionspflichtigen Bereich oder dem anschließendem Auftreten von Symptomen, welche auf eine Anämie oder Thrombozytopenie zurückzuführen und mit der Gabe von EK und TK symptomatisch behandelt wurden. Ein Therapieversagen ist gekennzeichnet durch eine dauerhaft verringerte Anzahl der Thrombozyten $< 30 \cdot 10^9/l$ und neutrophilen Granulozyten $< 0,5 \cdot 10^9/l$ oder eine auch nach der Therapie dauerhaft bestehenden Transfusionsabhängigkeit.

Tab. 3: Hämoglobinwerte in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (modifiziert nach Engelhardt, Euken et al. 2008)

Patienteneigenschaft	Hämoglobinwert in g/dl
10-14 Jahre	12
Männer ab 14 Jahren	14
Frauen ab 12 Jahren	12
Schwangere	11

Das Gesamtansprechen wird sechs Monate nach TB dargestellt. Es ist definiert als bestehende CR oder PR. Somit ist das Gesamtansprechen gekennzeichnet durch eine Unabhängigkeit von Transfusionen und einem Blutbild, welches Werte der Thrombozyten $\geq 30 \cdot 10^9/l$ und der neutrophilen Granulozyten $\geq 0,5 \cdot 10^9/l$ aufweist. Ebenso erfolgt eine Erhebung des Remissionsstatus am letzten Nachbeobachtungzeitpunkt. Ein Therapieabbruch liegt vor, wenn frühzeitig die Applikation des Medikamentes eingestellt wird und somit nicht die im Vorfeld festgelegte Therapiedauer erreicht wird. Das Vorliegen eines Abbruchs wird den Dokumentationen des zu behandelnden Arztes entnommen. Folglich wurde das Auftreten einer sekundär klonalen Evolution betrachtet. Zu einer klonalen Evolution wird das MDS oder die AML gezählt.

Im Folgenden werden die verschiedenen Therapiemodalitäten und die zu deren näheren Beschreibung untersuchten Parameter beleuchtet. Die iIST ist definiert als die Applikation von einem ATG-Präparat ggf. in Kombination mit CSA und/oder Prednisolon. Es erfolgt die genaue Aufschlüsselung der verwendeten ATG-Präparate sowie der Nebenwirkungen. Zu den ATG-Präparaten wird zum einen das aus Pferden isolierte hATG gezählt, welches als ATGAM[®] und Lymphoglobulin[®] vertrieben wird. Zum anderen ist aus Kaninchen isoliertes

rATG erhältlich. Dieses ist als Thymoglobulin® und ATG-Fresenius® verfügbar. Zu den Nebenwirkungen der ATG-Präparate zählen anaphylaktische Reaktionen, die Serum-Krankheit, bakterielle Infektionen, virale Infektionen, Pilzinfektionen und sonstige, wie zum Beispiel ein hypoglykämischer Stoffwechsel, Diarrhö, Schüttelfrost und Kopfschmerz. Desweiteren wurde aufgeführt ob eine Kombination des ATG mit CSA oder G- CSF erfolgte. Bei erfolgter Kombinationstherapie mit CSA wurden die Nebenwirkungen beschrieben. Nebenwirkungen des CSA sind Nierenfunktionsstörungen, Hypertonie, bakterielle Infektionen, virale Infektionen, Pilzinfektionen und sonstige, wie bspw. die Lebertoxizität. Bei Durchführung einer HSZT in Anschluss an die primäre iIST wurden die oben aufgeführten Blutbildparameter drei, sechs und neun Monate nach erfolgter HSZT erhoben.

Die eIST ist in dieser retrospektiven Patientenanalyse definiert als die Therapie mit CSA, Prednisolon, die Kombination beider Präparate oder die Gabe von Danazol. Zu der supportiven Therapie werden die Gabe von EK und TK sowie die Applikation antibiotischer, antimykotischer und antiviraler Medikamente gezählt. Die Beschreibung der Therapiemodalitäten beinhaltet die Aufführung der verwendeten Medikamente mit ggf. aufgetretenen Nebenwirkungen. Es erfolgte die Beschreibung des Remissionsstatus zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung.

Die folgenden Parameter wurden bei AA-Patienten, welche als Primärtherapie eine HSZT erhielten, zusätzlich erhoben: Anzahl der Patienten unter 40 Jahren, die Art der HSZT, die Art des Spenders und das Vorliegen einer Transplantatabstoßungsreaktion. Die Einteilung der Arten der HSZT erfolgt in KMT und PBSZT. Spender können HLA-kompatible-Geschwister-Spender oder HLA-kompatible-unverwandte-Spender sein. Zu den Abstoßungsreaktionen zählen die akute und chronische GvHR. Die akute GvHR tritt innerhalb von 100 Tage nach der Transplantation auf. Die chronische Form ist eine Transplantatabstoßungsreaktion, die 100 Tage nach stattgefundenener Transplantation fortbesteht oder auftritt (Arastéh, Baenkler et al. 2009). Diese Parameter wurden sowohl bei Patienten, die eine HSZT als Erstlinienbehandlung erhielten, als auch bei Patienten, die im Fall eines Rezidivs oder bei Therapieversagen transplantiert wurden, ermittelt.

4.2.3 Parameter und Definitionen zur Charakterisierung der hMDS-Patienten

Bei den Patienten mit hMDS erfolgt eine Beschreibung der jeweiligen Therapie unter Angabe des verwendeten Präparates und der aufgetretenen Nebenwirkungen. Hierbei sind iIST, eIST und supportive Therapie die Therapiemodalitäten. Die Nebenwirkungen wurden in Analogie zu den AA-Patienten aufgeschlüsselt.

Das Therapieansprechen zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung wurde anhand der Blutbildparameter beurteilt. Hier wurde das Ansprechen in CR, NR und Exitus letalis untergliedert. Ein Ansprechen auf die Therapie (CR) der hMDS-Patienten liegt vor, wenn der Hämoglobinwert auf die für die verschiedenen Altersklassen definierten Normwerte ansteigt, eine Transfusionsunabhängigkeit über sechs Wochen besteht oder sich die Ausgangswerte der Granulozyten um mehr als verdoppelt (Sauntharajah, Nakamura et al. 2002). Trifft dies nicht zu, liegt kein Ansprechen (NR) vor.

4.3. Parameter zur Modellierung der Kosten-Effektivitäts-Analyse

Aufgrund der drängenden klinischen Notwendigkeit bestand im Rahmen der Projektentwicklung das Ziel, mit einer Kosten-Effektivitäts-Analyse des eigenen Patientenkollektives belastbare Zahlen für die Verhandlung mit den Kostenträgern zu erstellen. Die Analyse des Patientenkollektives zeigte aber, dass dieses Ziel aufgrund der heterogenen Patientenkohorte und der retrospektiven Analyse nicht erreicht werden konnte. Daher erfolgte in Kooperation mit der Klinikapotheke, Prof. Michael Hartmann und Herrn Dipl. Inf. Steffen Heublein eine Modellierung der Kosten-Effektivitäts-Analyse auf dem Boden einer prospektiv durchgeführten randomisierten Studie (Scheinberg, Nunez et al. 2011). Ziel dieser modellierten Kosten-Effektivitäts-Analyse war eine konkrete Abwägung des Effizienzvorteils gegenüber dem Kostennachteil des hATG-Präparat ATGAM[®] verglichen mit dem rATG-Präparat Thymoglobulin[®].

Die Kosten der jeweiligen ATG-Präparate wurden durch Anfragen der Apotheke Jena bei den Pharmakonzernen und Importeuren der Medikamente in Erfahrung gebracht. Diese Anfrage erfolgte im Februar 2012. In dieser Analyse wurden lediglich die Medikamentenkosten betrachtet. Die zusätzlich auftretenden Kosten, wie bspw. für den stationären Aufenthalt des

Patienten und für Kombinationsmedikamente, wurden bei beiden Präparaten als identisch angenommen. Mittels Kosten der Präparate erfolgte die Berechnung der Kosten pro Therapiezyklus. Die dafür benötigten Parameter Dosis und Therapiedauer sind der Studie von Scheinberg, Nunez et al entnommen. Die Ermittlung der Medikamentenkosten erfolgte für einen 75 kg schweren Patienten. Die notwendige Dosis ist bei Thymoglobulin® 3,5 mg/kg KG (Körpergewicht) pro Tag über fünf Tage und bei ATGAM® 40 mg/kg KG pro Tag über vier Tage (Scheinberg, Nunez et al. 2011). Die jeweilige Tagesdosis wurde auf komplett verbrauchte Ampullen hochgerechnet, da Reste auch im klinischen Alltag verworfen werden.

Die Überlebensdaten der mit ATGAM® und Thymoglobulin® behandelten Patienten stammen aus der Studie von Scheinberg, Nunez et al. „Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia“. Sie wurden der Kaplan-Meier-Kurve entnommen. Dabei erfolgte die Betrachtung der zensierten Patientendaten, um den reinen Erfolg des ATG-Präparates ohne Beeinflussung durch die HSZT beurteilen zu können (Scheinberg, Nunez et al. 2011). Die Verwendung unzensierter Daten würde die zusätzliche Betrachtung der Kosten der HSZT erfordern. Die Kosten dieser Therapie und damit verbundenen Krankenhausaufenthalt und Nachuntersuchungen sind inhomogen und nicht eindeutig zu eruieren. Das Gesamtüberleben wurde 1712 Tag nach TB erfasst. Aus diesen Daten kann der Überlebensvorteil und die zusätzlich gewonnenen Lebensjahre bei einer Therapie mit ATGAM® ermittelt werden.

Um abschließend beurteilen zu können, ob ein Import von ATGAM® wirtschaftlich effizient ist, erfolgt die Berechnung der Kosten pro gewonnenes Lebensjahr. Diese Mehrkosten des ATGAM® pro gewonnenes Lebensjahr wurden in Relation zu einer Zahlungsbereitschaft pro Lebensjahr (willingness-to-pay= WTP) gesetzt. Eine vom britischen *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) beschriebene WTP beträgt 20000 bis 30000 britische Pfund, umgerechnet ca. 23630 bis 35450 Euro. Aufgrund der Ungenauigkeiten bezüglich des ständig schwankenden Umrechnungskurses, erfolgt die Festlegung der WTP auf 25000 bis 35000 Euro.

Die abschließende Sensitivitätsanalyse stellt die Anfälligkeit der modellierten Kosten-Effektivitäts-Analyse auf Preisschwankungen und Differenzen des Gesamtüberlebensvorteils dar. Es erfolgt die Betrachtung des Einflusses von Therapiekostenschwankungen von 20%. Ebenso wird der Einfluss von Variationen der Gesamtüberlebenszeit von 20% beurteilt.

4.4 Statistische Auswertung

Die Charakteristik der qualitativen Merkmale erfolgt durch die Angabe der relativen und absoluten Häufigkeit. Quantitative Merkmale wurden aufgrund des geringen Umfangs des Patientenkollektives mit Hilfe des Median und eines Werteintervalls beschrieben. Die Erstellung von Tabellen und Diagrammen erfolgte mit Microsoft EXEL.

Die Erstellung der Kosten-Effektivitäts-Analyse erfolgte in Kooperation mit Herrn Dipl. Inf. Steffen Heublein aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Michael Hartmann (Apotheke des UKJ) mittels GNU R (The R Foundation for statistical Computing, Vienna, Österreich) (Heublein, Wehner et al.).

5. Ergebnisse

5.1. Allgemeine Charakteristik des Patientenkollektives

Tab. 4: Patientencharakteristik des Gesamtkollektives

	Alle	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4
Patientenzahl (%)	38 (100,0)	15 (39,5)	14 (36,8)	4 (10,5)	5 (13,2)
Alter bei ED [a] (Median), (WB)	48 (18-87)	42 (18-67)	71 (20-84)	25 (18-47)	69 (45-87)
Δ ED und TB [m] (Median), (WB)	2 (0-171)	2 (1-8)	1,5 (0-81)	6 (4-171)	2 (0-5)
Geschlecht					
Männlich (%)	18 (47,4)	8 (53,3)	5 (35,7)	3 (75,0)	2 (40,0)
Weiblich (%)	20 (52,6)	7 (46,7)	9 (64,3)	1 (25,0)	3 (60,0)
Ätiologie					
Idiopathisch (%)	37 (97,3)	15 (100,0)	14 (100,0)	3 (75,0)	5 (100,0)
Infektiös (%)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)
HSZT					
Ja (%)	11 (28,9)	6 (40,0)	0 (0,0)	4 (100,0)	1 (20,0)
Nein (%)	27 (71,1)	9 (60,0)	14 (100,0)	0 (0,0)	4 (80,0)
PNH- Subklon					
Ja (%)	5 (13,2)	1 (6,7)	1 (7,1)	1 (25,0)	2 (40,0)
Nein (%)	33 (86,8)	14 (93,3)	13 (92,9)	3 (75,0)	3 (60,0)

Übersichtsdarstellung der Patientendaten. Es erfolgte eine Untergliederung der Patientenkollektives in die im Folgenden beschriebenen Untergruppen. (WB: Wertebereich, a:Jahr, m: Monat.)

Kohorte 1: „Aplastische Anämie und Antithymocytenoglobulin“

Kohorte 2: „Aplastische Anämie und Einfache immunsuppressive Therapie/ supportive Therapie“

Kohorte 3: „Aplastische Anämie und Hämatopoetische Stammzelltransplantation“

Kohorte 4: „Hypozelluläres Myelodysplastisches Syndrom und Intensivierte Immunsuppressive Therapie/ Einfache Immunsuppressive Therapie“

Das Gesamtkollektiv umfasst 38 Patienten (siehe Tab. 4). Um eine bessere Vergleichbarkeit der verschiedenen Therapiemodalitäten bei den differenten Krankheitsbildern der Patienten zu erzielen, erfolgt die Untergliederung des Gesamtkollektives in vier Untergruppen. Insgesamt konnten 33 Patienten mit einer diagnostizierten AA in diese retrospektive Patientenanalyse eingeschlossen werden. Davon erhielten 15 Patienten als Primärtherapie eine iIST. Diese werden in der Kohorte 1: „AA+ATG“ beschrieben. Bei 14 der AA-Patienten wurde eine primär supportiv oder/und eine eIST durchgeführt. Diese sind als Kohorte 2: „AA+eIST/supportive Therapie“ zusammengefasst. Eine HSZT erfolgte als Primärtherapie bei vier AA-Patienten, welche in der Kohorte 3: „AA+HSZT“ charakterisiert werden. Fünf Patienten mit einem hMDS wurden eruiert. Diese Patienten sind in der Kohorte 4:

„hMDS+iIST/eIST“ beschrieben. Ein hMDS-Patient wurde primär mit einer ATG-Therapie behandelt und vier weitere erhielten eine eIST oder supportive Therapie (siehe Abb. 4).

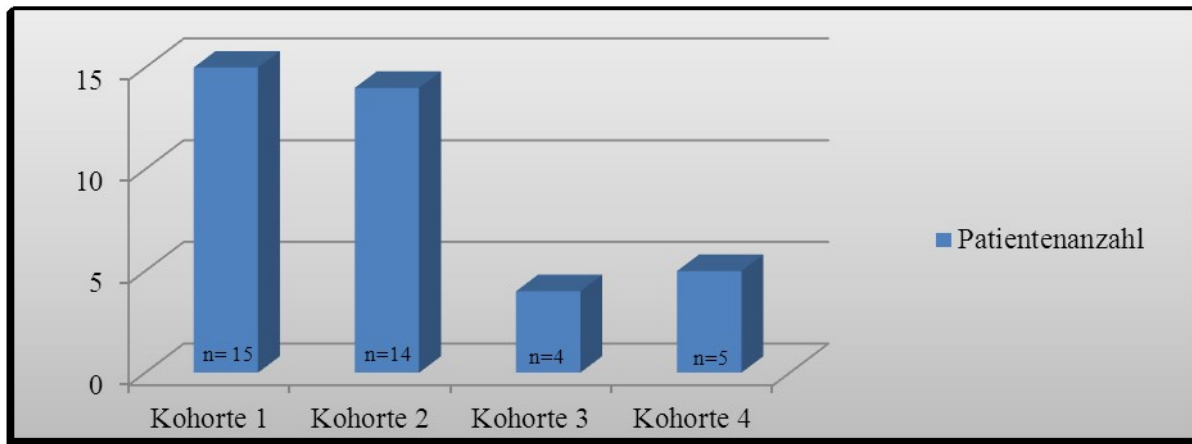


Abb. 4: Anzahl der zur jeweiligen Kohorte gehörigen Patienten

Kohorte 1: „Aplastische Anämie und Antithymocytenoglobulin“

Kohorte 2: „Aplastische Anämie und Intensivierte Immunsuppressive Therapie/ Einfache Immunsuppressive Therapie“

Kohorte 3: „Aplastische Anämie und Hämatopoetische Stammzelltransplantation“

Kohorte 4: „Hypozelluläres Myelodysplastische Syndrom und Intensivierte Immunsuppressive Therapie/ Einfache Immunsuppressive Therapie“

Das mediane Alter des Gesamtkollektives bei der ED beträgt 48 Jahre. Die Altersverteilung des Gesamtkollektives umfasst eine Spanne von 18 bis 87 Jahren. Das Zeitintervall, welches zwischen der ED des autoimmunogenen Knochenmarkversagens und dem Beginn der verschiedenen Therapiemodalitäten liegt, beträgt in den Median zwei Monate. Dieses Intervall beläuft sich bei schneller Therapieeinleitung auf unter einen Monat. Das größte Zeitintervall, welches mit einem verzögerten TB einhergeht, beträgt 171 Monate. Bei der Betrachtung des medianen Alters fällt auf, dass dieses zwischen den Kohorten stark variiert. Generell zeigt sich, dass der Großteil der AA-Patienten deutlich jünger ist als die hMDS-Patienten. Die 72,7% der AA-Patienten sind zwischen 18 und 50 Jahre alt. Exakt 80,0% der am UKJ behandelten hMDS-Patienten sind mit einem Alter von 60 bis 90 Jahren deutlich älter (siehe Abb. 5). Die AA-Patienten, welche eine HSZT erhielten, sind mit einem medianen Alter von 25 Jahren bei TB am jüngsten.

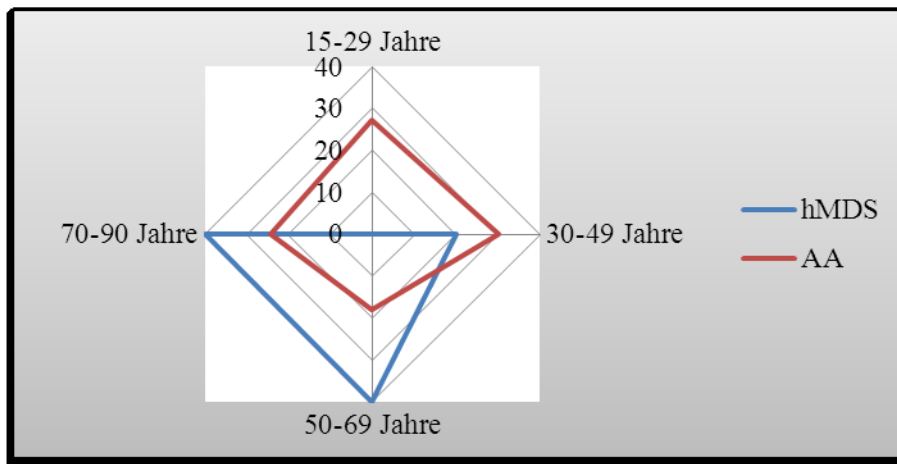


Abb. 5: Inzidenzverteilung der hMDS- und AA-Patienten

Gezeigt ist die Verteilung der Inzidenzen der AA- und hMDS-Patienten in Prozent.

Die Geschlechterverteilung des Gesamtkollektives ist mit 20 weiblichen und 18 männlichen Patienten ausgewogen. Auch innerhalb der einzelnen Subgruppen ist die Geschlechterverteilung weitestgehend ausgeglichen (siehe Tab. 4). Bei 37 der insgesamt 38 Patienten konnte keine Ursache für das Knochenmarkversagen eruiert werden. Bei diesen Patienten liegt somit ein idiopathisches Knochenmarkversagen vor. Bei lediglich einem Patienten, welcher der Kohorte 3: „AA+HSZT“ zugeordnet ist, lag laut ärztlicher Dokumentation am ehesten eine infektiöse Genese mit einem Hepatitis-A-Virus zu Grunde. Bei fünf Patienten (13,2%) des Gesamtkollektives wurde ein PNH- Subklon beschrieben (siehe Abb. 7). Drei Patienten haben einen PNH-Subklon in Kombination mit einer AA und zwei Patienten in Kombination mit einem hMDS (siehe Tab. 4).

Eine HSZT fand bei 11 (28,9%) aller Patienten statt (siehe Abb. 6). Es erhielten sechs der Patienten (40,0%) der Kohorte 1: „AA+ATG“ eine HSZT als Zweitlinientherapie. Die Kohorte 3: „AA+HSZT“ umfasst vier Patienten mit HSZT im Rahmen der Erstlinientherapie. Desweiteren wurde bei einem hMDS-Patienten die Indikation zur HSZT gestellt (siehe Tab. 4).

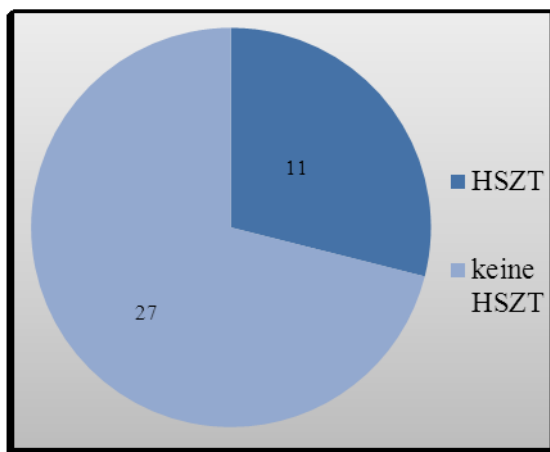


Abb. 6: Anteil der Patienten, welche eine HSZT erhielten

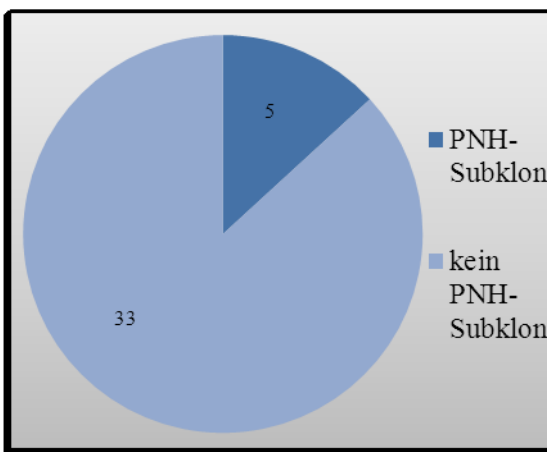


Abb. 7: Anteil der Patienten, bei denen sich ein PNH-Subklon nachweisen ließ

5.2. Charakteristik der AA- Patienten

5.2.1. AA-Patienten mit einer iIST als Erstlinientherapie

Von den 33 in die Studie eingeschlossenen AA-Patienten erhielten 15 eine iIST mit ATG. Diese Patienten wurden je nach appliziertem ATG-Präparat in zwei Subgruppen aufgeteilt. Die AA-Patienten, welche mit einem rATG-Präparat therapiert wurden, sind in der Kohorte 1a: „AA+rATG“ zusammengefasst. Die mit einem hATG behandelten Patienten sind in der Kohorte 1b: „AA+hATG“ beschrieben. Insgesamt konnten in die Studie neun Patienten, die mit rATG und sechs Patienten, die mit hATG am UKJ behandelt wurden eingeschlossen werden (siehe Tab. 5).

Das mediane Alter der mit hATG behandelten Patienten liegt mit 34 Jahren unter dem der mit rATG behandelten Patienten mit 43 Jahren. Das mediane Zeitintervall zwischen ED und TB beträgt bei der Kohorte 1a drei Monate und bei der Kohorte 1b zwei Monate. Somit liegt bei allen AA-Patienten, bei denen eine ATG-Behandlung indiziert war im Median eine sehr schnelle Therapieeinleitung vor. Die längste für die Therapieeinleitung benötigte Zeit beträgt acht Monate. Zusammenfassend stellt man fest, dass die verstrichene Zeit zwischen ED und TB zwischen den beiden Kohorten vergleichbar ist (siehe Tab. 5).

Tab. 5: Charakteristik der AA-Patienten mit iIST

	Kohorte 1	Kohorte 1a	Kohorte 1b
Anzahl	15	9	6
Alter bei ED [a] (Median), (WB)	42 (18-67)	43 (27-67)	34 (18-59)
Δ ED und TB [m] (Median), (WB)	2 (1-8)	3 (1-8)	2 (1-5)
Schweregrad bei ED			
vsAA (%)	7 (46,7)	4 (44,4)	3 (50,0)
sAA (%)	8 (53,3)	5 (55,6)	3 (50,0)
nsAA (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Transfusionsabhängigkeit EK (%)	15 (100,0)	9 (100,0)	6 (100,0)
Transfusionsabhängigkeit TK (%)	14 (93,3)	8 (88,9)	6 (100,0)
Schweregrad bei TB			
vsAA (%)	7 (46,7)	4 (44,4)	3 (50,0)
sAA (%)	6 (40,0)	4 (44,4)	2 (33,3)
nsAA (%)	2 (13,3)	1 (11,1)	1 (16,7)
Neutrophile Granulozyten vor 1.iIST [G/l] (Median), (WB)	0,28 (0,1-0,85)	0,28 (0,1-0,85)	0,28 (0,14-0,9)

Übersichtsdarstellung der Patientendaten der AA-Patienten.

Kohorte 1: „Aplastische Anämie und Antithymocytenoglobulin“

Kohorte 1a: „Aplastische Anämie und Kaninchen-Antithymocytenoglobulin“

Kohorte 1b: „Aplastische Anämie und Pferde-Antithymocytenoglobulin“

Der Schweregrad der AA zeigt zum Zeitpunkt der ED und auch bei der Erueirung kurz vor TB eine homologe Verteilung zwischen der Kohorte 1a und 1b (siehe Tab. 5). Ein Vergleich der Schweregradverteilung zur Diagnosestellung und vor Therapieeinleitung zeigt insgesamt mildere Schweregrade kurze Zeit vor TB. Bei der Diagnosestellung haben sieben Patienten (46,7%) eine vsAA, acht Patienten (53,3%) eine sAA und kein Patient der Kohorte 1 eine nsAA. Vor TB zeigte sich eine Umverteilung zu Gunsten der geringeren ausgeprägten nsAA. Zu diesem Zeitpunkt weisen zwei Patienten die nsAA auf. Bei jedem der AA-Patienten, bei dem eine iIST erfolgte, liegt prätherapeutisch eine Transfusionsabhängigkeit von EK vor. Bei 14 der insgesamt 15 Patienten der Kohorte 1 besteht ebenfalls eine Abhängigkeit von TK vor der Therapieeinleitung. Bei einem AA-Patient mit einer rATG-Therapie bestand vor der Therapie die Unabhängigkeit von TK. Auf das Ausmaß der Substitution wird in dieser Arbeit nicht näher eingegangen. Die Anzahl der neutrophilen Granulozyten vor TB ist mit 0,28 G/l im Median bei den mit rATG und hATG behandelten AA-Patienten identisch.

Zwischen der Kohorte 1a und 1b gibt es Variationen der Medikamentenkombination. Alle Patienten der Kohorte 1a: „AA+rATG“ erhielten eine Kombinationstherapie von rATG und CSA. Bei den Patienten der Kohorte 1b: „AA+hATG“ erfolgte nur bei vier der sechs

Patienten (66,7%) eine Kombination von hATG mit CSA. Bei jeweils einem Patienten der Kohorte 1a und 1b erfolgte eine zusätzliche Gabe G-CSF (siehe Tab. 6).

Tab. 6: Therapie der AA-Patienten mit iIST

	Kohorte 1	Kohorte 1a	Kohorte 1b
Kombination mit CSA (%)	13 (86,7)	9 (100,0)	4 (66,7)
Kombination mit G-CSF (%)	2 (13,3)	1 (11,1)	1 (16,7)
Nebenwirkungen von ATG			
Anaphylaktoide Reaktion (%)	4 (26,7)	2 (22,2)	2 (33,3)
Infektionen (%)	5 (33,3)	4 (44,4)	1 (16,7)
Sonstige (%)	5 (33,3)	4 (44,4)	1 (16,7)
Vorzeitiger Therapieabbruch 1.iIST (%)	3 (20,0)	2 (22,2)	1 (16,7)
Nebenwirkungen von CSA			
Nierenfunktionsstörungen (%)	5 (38,5)	5 (55,6)	0 (0,0)
Hypertonie (%)	8 (61,5)	6 (66,7)	2 (50,0)
Infektionen (%)	2 (15,4)	1 (11,1)	1 (25,0)
Sonstiges (%)	2 (15,4)	2 (22,2)	0 (0,0)
Vorzeitiger Therapieabbruch CSA (%)	4 (30,8)	3 (33,3)	1 (25,0)

Übersichtsdarstellung des Therapieregimes und der auftretenden Nebenwirkungen.

Kohorte 1: „Aplastische Anämie und Antithymocytenoglobulin“

Kohorte 1a: „Aplastische Anämie und Kaninchen-Antithymocytenoglobulin“

Kohorte 1b: „Aplastische Anämie und Pferde-Antithymocytenoglobulin“

Innerhalb der beiden Kohorten traten vereinzelt anaphylaktoide Reaktionen auf das jeweilige ATG-Präparat auf. Dies betrifft zwei Patienten (22,2%) der Kohorte 1a und zwei Patienten (33,3%) der Kohorte 1b. Nebenwirkungen in Form von bakteriellen, viralen und mykotischen Infektionen traten deutlich häufiger bei der Therapie mit rATG, als bei der Gabe von hATG auf. Vier mit rATG behandelte Patienten (44,4%) bekamen eine Infektion. In der Kohorte 1b: „AA+hATG“ betraf dies nur einen Patienten (16,7%). Auch die Rate an sonstigen Nebenwirkungen wie bspw. einem hypoglykämischen Stoffwechsel, Diarrhö, Schüttelfrost und Kopfschmerz war bei den Patienten der Kohorte 1a höher. Vier Patienten (22,2%) dieser Gruppe waren von diesen Nebenwirkungen betroffen. Bei lediglich einem mit hATG therapierten Patienten traten sonstige Nebenwirkungen auf. Bei zwei der AA-Patienten mit rATG-Therapie erfolgte ein Therapieabbruch der iIST. Ebenso wurde bei einem AA-Patienten frühzeitig die hATG-Applikation eingestellt. Ein Therapieabbruch erfolgte aufgrund einer ärztlichen Indikationsstellung bei Toxizität oder auf Wunsch des Patienten. Im Rahmen der Kombinationstherapie mit CSA kam es ebenso zum Auftreten von Nebenwirkungen, die durch das CSA induziert wurden. Nierenfunktionsstörungen und eine neu aufgetretene

arterielle Hypertonie traten in der Kohorte 1a: „AA+rATG“ deutlich häufiger auf. Auch sonstige Nebenwirkungen, wie bspw. eine Lebertoxizität, wurden bei zwei Patienten der Kohorte 1a und bei keinem Patienten der Kohorte 1b beschrieben. Bei jeweils einem Patienten beider Kohorten trat eine durch CSA induzierte Infektion auf. Zusammenfassend zeigte sich eine verstärkte CSA-Toxizität in Kombination mit rATG im Vergleich zur Kombination mit hATG. Dies spiegelt sich auch in der Rate des Therapieabbruches wider. Bei drei Patienten (33,3%) der Kohorte 1a „AA+rATG“ und einem Patienten (25,0%) der Kohorte 1b „AA+hATG“ erfolgte eine frühzeitige Einstellung der CSA-Gabe.

Die Beurteilung des Therapieansprechens erfolgte drei, sechs, neun Monate nach Beginn der iIST und bei der letzten Nachuntersuchung. Zum einen wurde das Ansprechen der gesamten Kohorte 1a: „AA+rATG“ und der Kohorte 1b „AA+hATG“ betrachtet. Zum anderen erfolgte die Darstellung der zensierten Patientendaten. Die Zensierung betrifft Patienten, die eine Zweitlinientherapie in Form einer zweiten iIST mit einem ATG-Präparat oder einer HSZT erhielten. Die Zensierung erfolgt um eine bessere Vergleichbarkeit der Kohorte 1a und 1b hinsichtlich des Behandlungserfolges zu erzielen.

Von den neun primär mit rATG behandelten Patienten erhielten drei keine sekundäre iIST oder HSZT. Bei den sechs Patienten der Kohorte 1b: „AA+hATG“ erhielten fünf Patienten keine Zweitlinientherapie als iIST oder HSZT (siehe Tab. 7). Keiner der mit rATG behandelten AA-Patienten zeigte drei, sechs und neun Monate nach ATG-Applikation ein klinisch signifikantes Ansprechen. Somit wurde bei keinem dieser Patienten eine Transfusionsunabhängigkeit dokumentiert (siehe Abb. 8). Die mit hATG behandelten AA-Patienten zeigten dagegen ein klinisches Ansprechen. Bei dieser Patientengruppe wurde bei einem Patienten (16,7%) drei Monate nach TB eine PR, einhergehend mit einer Unabhängigkeit von Blutprodukten dokumentiert. Nach sechs Monaten konnte eine PR bei drei Patienten (50,0%) ermittelt werden. Neun Monate nach Therapieeinleitung mit hATG wurde bei einem Patienten (16,7%) eine CR und bei zwei Patienten (33,3%) eine PR dokumentiert. Zusammenfassend kann man sagen, dass bei 50,0% der mit hATG therapierten Patienten ab dem sechsten Monat eine Transfusionsunabhängigkeit erreicht werden konnte (siehe Abb. 9).

Tab. 7: Therapieansprechen der AA-Patienten auf die iIST

	Kohorte 1	Kohorte 1a (un- zensiert)	Kohorte 1a (zensiert)	Kohorte 1b (un- zensiert)	Kohorte 1b (zensiert)
Anzahl	15	9	3	6	5
Ansprechen auf 1.iIST nach 3 m					
CR (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PR (%)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (20,0)
NR (%)	12 (80,0)	7 (77,8)	2 (66,7)	5 (83,3)	4 (80,0)
Keine Beurteilung möglich (%)	2 (13,3)	2 (22,2)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ansprechen auf 1.iIST nach 6 m					
CR (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PR (%)	3 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (50,0)	3 (60,0)
NR (%)	7 (46,7)	5 (55,6)	1 (33,3)	2 (33,3)	2 (40,0)
Keine Beurteilung möglich (%)	5 (33,3)	4 (44,4)	2 (66,6)	1 (16,7)	0 (0,0)
Gesamtansprechen (%)	3 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (50,0)	3 (60,0)
Ansprechen auf 1.iIST nach 9 m					
CR (%)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (20,0)
PR (%)	2 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (40,0)
NR (%)	5 (33,3)	4 (44,4)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (20,0)
Keine Beurteilung möglich (%)	7 (46,7)	5 (55,6)	3 (100,0)	2 (33,3)	1 (20,0)
Zweitlinien-iIST (%)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)
Zweitlinien-HSZT (%)	6 (40,0)	6 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Posttherapeutische klonale Evolution					
PNH-Subklon (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
MDS (%)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (20,0)
Leukämie (%)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (20,0)
Δ 1.iIST und letzte Nachbeobachtung [m] (Median), (WB)	24 (1-272)	24 (1-113)	9 (1-31)	39,5 (8- 272)	13 (8-272)
Status der letzten Nachbeobachtung					
CR (%)	6 (40,0)	4 (44,4)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (40,0)
PR (%)	4 (26,7)	2 (22,2)	1 (33,3)	2 (33,3)	2 (40,0)
Rezidiv (%)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)
NR (%)	2 (13,3)	1 (11,1)	1 (33,3)	1 (16,7)	1 (20,0)
Exitus letalis (%)	2 (13,3)	2 (22,2)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Remissionsstatus bei der letzten Nachbeobachtung (%)	10 (66,7)	6 (66,6)	1 (33,3)	4 (66,7)	4 (80,0)

Übersichtsdarstellung des Therapieansprechens auf die iIST.

Kohorte 1: „Aplastische Anämie und Antithymocytenoglobulin“

Kohorte 1a: „Aplastische Anämie und Kaninchen-Antithymocytenoglobulin“

Kohorte 1b: „Aplastische Anämie und Pferde-Antithymocytenoglobulin“

Das Gesamtansprechen sechs Monate nach TB beträgt auf rATG 0,0% und auf hATG 50,0%. Somit liegt das Therapieansprechen von hATG sechs Monate nach TB deutlich über dem von rATG. Der Anteil der Patienten, deren Therapieansprechen nicht beurteilt werden konnte, steigt mit Zunahme des Zweitintervalls zwischen TB und Nachbeobachtung. Insgesamt ist dieser Anteil bei der Kohorte 1a: „AA+rATG“ größer als bei der Kohorte 1b: „AA+hATG“. Keine Beurteilung des Therapieansprechens ist möglich bei unzureichender oder fehlender Dokumentation des Behandlungsstatus und der Laborwerte und bei einer nicht durchgeführten Nachuntersuchung. Die Daten am primären Endpunkt konnte bei 44,4% der mit rATG und bei 16,7% der mit hATG behandelten Patienten nicht ausreichend erhoben werden (siehe Tab. 7).

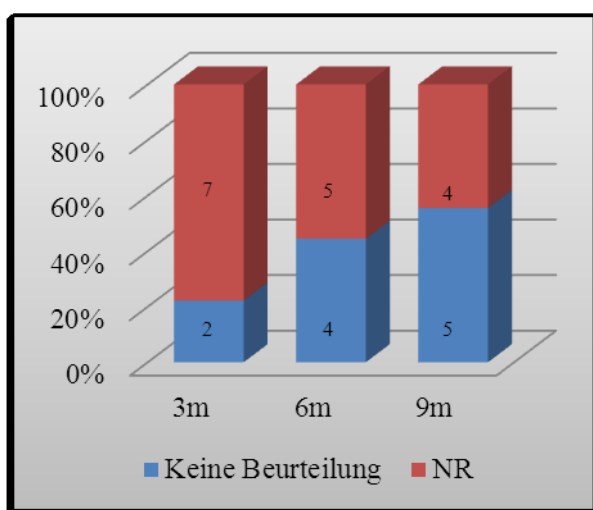


Abb. 8: Therapieansprechen der Kohorte 1a: „AA+rATG“ drei, sechs und neun Monate nach Therapieeinleitung (n=9)

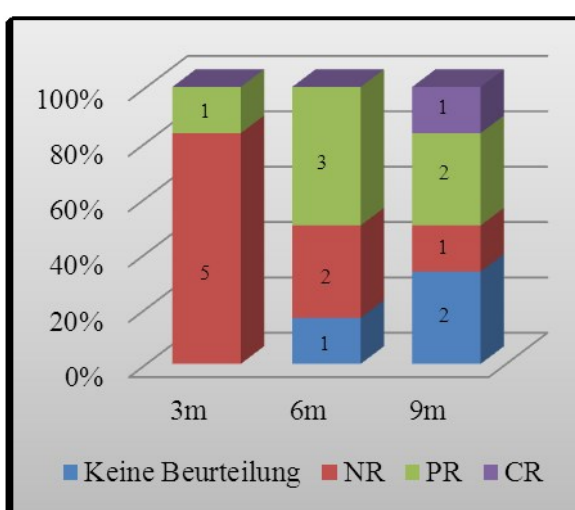


Abb. 9: Therapieansprechen der Kohorte 1b: „AA+hATG“ drei, sechs und neun Monate nach Therapieeinleitung (n=6)

Bei sechs Patienten (66,7%) der Kohorte 1a: „AA+rATG“ erfolgte die Einleitung einer Zweitlinientherapie in Form der HSZT. Ein Patient (16,7%) der Kohorte 1b: „AA+hATG“ erhielt eine zweite iIST mittels ATG. Die Einleitung der Zweitlinientherapie weist auf ein Versagen der primären Therapie mit ATG hin. Eine klonale Evolution im Rahmen der ATG-Therapie trat bei einem mit hATG behandelten Patienten auf, welcher ein MDS mit nachfolgend sekundärer AML entwickelte.

Um das Ansprechen bei der letzten dokumentierten Nachkontrolle adäquat beurteilen zu können, wurden alleinig die zensierten Patientendaten der Kohorte 1a und 1b näher betrachtet. Das mediane Zeitintervall zwischen der Therapie mit ATG und der letzten Nachbeobachtung beträgt in der Kohorte 1a (zensiert) neun Monate, wobei die geringste Nachbeobachtungszeit ein Monat und die längste 31 Monate umfasst. Bei den AA-Patienten, welche eine Erstlinientherapie mit hATG ohne Zweiliniientherapie bekommen haben, erfolgte die letzte Nachbeobachtung im Median nach 13 Monaten. Die geringste Nachbeobachtungszeit beträgt bei diesen Patienten 13 und die längste 272 Monate. Insgesamt wurden die hATG-Patienten im Median länger nachbeobachtet (siehe Tab. 7).

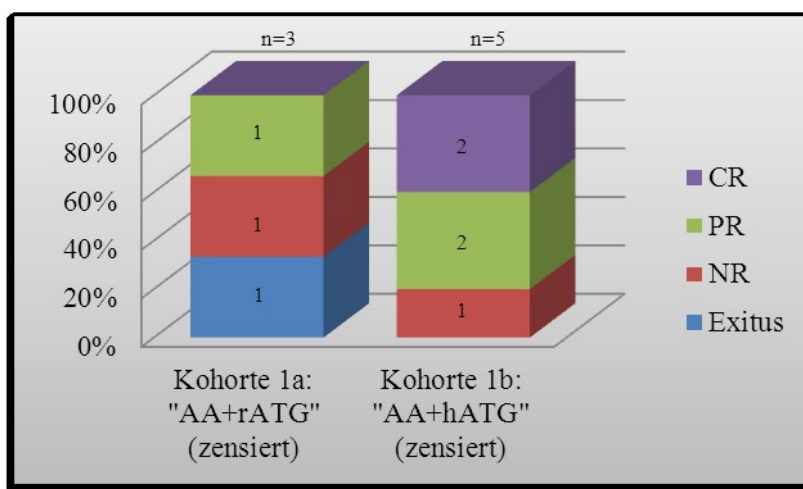


Abb. 10: Ansprechen auf die ATG-Therapie zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung

Lediglich ein Patient der eine alleinige rATG-Therapie als kurativen Ansatz erhielt, zeigt eine PR bei der letzten Nachuntersuchung. Ein Patient ist verstorben und ein weiterer zeigt NR auf rATG. Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung liegt ein deutlich stärkeres Ansprechen auf die hATG-Therapie vor. Zwei Patienten (40,0%) der Kohorte 1b (zensiert) zeigten eine CR und zwei weitere (40,0%) eine PR. Bei einem Patienten lag NR vor. Der zusammenfassende Remissionsstatus zeigte ein Therapieansprechen auf die Erstlinientherapie zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung bei 33,3% der mit rATG und bei 80,0% der mit hATG behandelten Patienten. Bei sechs Patienten der Kohorte 1a: „AA+rATG“ erfolgte bei Therapieversagen der Primärtherapie die Durchführung einer HSZT. Bei den übrigen drei Patienten, welche keine HSZT als Zweiliniientherapie erhielten, sprachen zwei Patienten auf die Erstlinientherapie mit rATG nicht an. Zusammenfassend zeigten von den neun Patienten der Kohorte 1a: „AA+rATG“ acht Patienten (88,9%) kein Ansprechen und ein Patient (11,1%) eine PR auf rATG. In der Kohorte 1b versagte die Therapie bei zwei Patienten

(40,0%). Von diesen erhielt ein Patient bei Versagen der primären Therapie eine sekundäre iIST. Bei vier der insgesamt sechs mit hATG behandelten Patienten konnte eine PR bzw. CR erzielt werden (siehe Tab. 7).

Bei einem Großteil der Patienten der Kohorte 1a: „AA+rATG“ erfolgte eine Zweitlinientherapie in Form einer HSZT. Die Parameter dieser Patienten werden im Folgenden näher dargestellt.

Tab. 8: Charakteristik der AA-Patienten mit iIST und HSZT

	Patientenkollektiv
Anzahl	6
Alter bei Beginn HSZT [a] (Median), (WB)	44 (34-68)
Patienten < 40 a (%)	2 (33,3)
Patienten > 40 a (%)	4 (66,7)
Δ ED und HSZT [m] (Median), (WB)	14 (4-24)
Δ 1.iIST und HSZT [m] (Median), (WB)	9,5 (3-11)
HSZT	
KMT (%)	3 (50,0)
PBSZT (%)	3 (50,0)
Spender	
Geschwisterspende (%)	1 (16,7)
Fremdspende (%)	5 (83,3)
Blutgruppenkompatibilität (%)	2 (33,3)
Abstoßungsreaktion	
akute Graft-versus-host-Reaktion (%)	3 (50,0)
chronische Graft-versus-host-Reaktion(%)	1 (16,7)
EBV- Reaktivierung (%)	3 (50,0)
Δ HSZT und letzte Nachuntersuchung [m] (Median), (WB)	46 (7-107)
Status letzte Nachuntersuchung	
CR (%)	4 (66,7)
PR (%)	1 (16,7)
Rezidiv (%)	0 (0,0)
NR (%)	0 (0,0)
Exitus letalis (%)	1 (16,7)
Gesamtansprechen zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung (%)	5 (83,3)

Sechs Patienten erhielten bei Therapieversagen eine HSZT. Deren medianes Alter beträgt 44 Jahre. Von ihnen waren zwei Patienten (33,3%) jünger als 40 Jahre. Die HSZT erfolgte im Median 14 Monate nach der iIST. Das Verhältnis von PBSZT zu KMT ist drei zu drei. Bei

lediglich einem Patienten (16,7%) erfolgte eine Geschwisterspende. Eine Blutgruppenkompatibilität lag bei zwei Patienten (33,3%) vor (siehe Tab. 8).

Die HSZT konnte ein deutlich besseres Therapieansprechen als die primäre iIST erzielen. Bereits drei Monate nach TB zeigten vier Patienten (66,6%) ein Ansprechen auf die HSZT. Einer dieser Patienten erlangte eine CR und drei weitere eine PR. Sechs Monate nach TB liegt bei drei Patienten (50,0%) eine CR und bei einem Patienten (16,7%) eine PR vor. Neun Monate nach TB wurden drei Patienten (50,0%) mit einer CR und zwei Patienten (33,3%) mit einer PR eruiert. Ein Patient ist neun Monate nach TB verstorben ohne ein Ansprechen aufzuweisen (siehe Abb. 11). Der langfristige Therapieerfolg der HSZT wird unterstrichen durch den medianen Nachbeobachtungszeitraum der HSZT von 46 Monaten. Bei der letzten Nachuntersuchung zeigte sich ein Remissionsstatus von 83,3% (siehe Tab. 8).

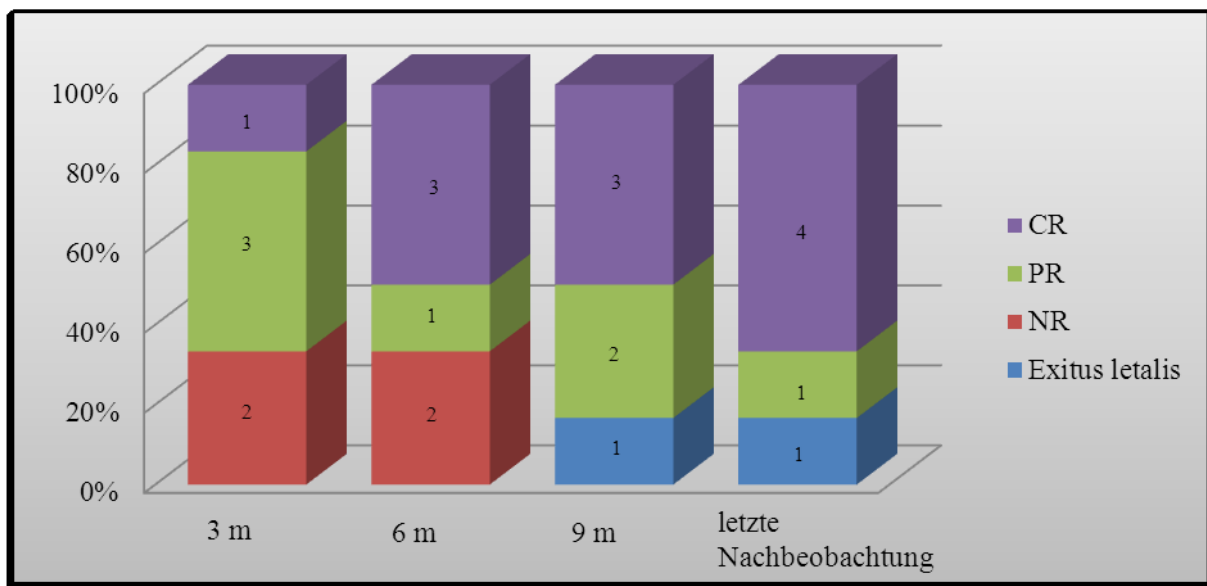


Abb. 11: Therapieansprechen auf HSZT bei Therapieversagen der iIST (n=6)

Im Folgenden wird der Krankheitsverlauf des Patienten der Kohorte 1b: „AA+hATG“, welcher nach primären Therapieversagen eine Zweitlinientherapie in Form einer weiteren iIST erhielt, vorgestellt. Das verwendete immunsuppressive Präparat bei der Zweitlinientherapie ist das hATG Lymphoglobulin®. Auf die Zweitlinientherapie konnte sechs Monate nach Einleitung eine PR beobachtet werden. Das Ansprechen bestand über zwölf Jahre. Das Auftreten eines Rezidivs ist 146 Monate nach der Einleitung der Zweitlinientherapie dokumentiert. Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung zeigte sich

eine rezidierte AA. Das Intervall zwischen Beginn der Erstlinientherapie und letzter Nachuntersuchung beträgt 227 Monate.

5.2.2. AA-Patienten mit einer HSZT als Erstlinientherapie

Vier Patienten des Gesamtkollektives haben eine HSZT als Erstlinientherapie der AA erhalten. Das mediane Alter zum TB der Patienten beträgt 28,5 Jahre, wobei der jüngste Patient 25 und der älteste 48 Jahre alt ist. Es sind drei der vier Patienten jünger als 40 Jahre. Das mediane Intervall zwischen ED und HSZT beträgt sechs Monate mit einer Spannweite von drei bis 171 Monaten (siehe Tab. 9). Bei einem Viertel der Patienten wurde eine KMT und bei den restlichen 75,0% der Patienten eine PBSZT durchgeführt. Bei drei Patienten (75,0%) erfolgte eine Geschwisterspende und bei einem Patienten (25,0%) lag ein HLA-kompatibler-unverwandter Spender vor. Eine Blutgruppenkompatibilität bestand in der Hälfte der Fälle. Eine Abstoßungsreaktion in Form einer akuten GvHR trat nicht auf. Bei zwei der Patienten bestand eine chronische GvHR.

Tab. 9: Charakteristik der AA-Patienten mit HSZT

	Patientenkollektiv
Anzahl	4
Alter bei Beginn HSZT [a] (Median), (WB)	28,5 (25-48)
Patienten < 40 a (%)	3 (75,0)
Δ zwischen ED und HSZT [m] (Median), (WB)	6 (3-171)
HSZT	
KMT (%)	1 (25,0)
PBSZT (%)	3 (75,0)
Spender	
Geschwisterspende (%)	3 (75,0)
Fremdspende (%)	1 (25,0)
Blutgruppenkompatibilität (%)	2 (50,0)
Abstoßungsreaktion	
akute GvHR (%)	0 (0,0)
chronische GvHR (%)	2 (50,0)
Status letzte Nachuntersuchung	
CR (%)	4 (100,0)
PR (%)	0 (0,0)
NR (%)	0 (0,0)
Gesamtansprechen zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung (%)	4 (100,0)

Bei der letzten Nachsorgeuntersuchung wurde bei allen vier Patienten eine CR erhoben. Das Gesamtansprechen beträgt somit 100,0%. Das Intervall zwischen HSZT und letzter Nachbeobachtung beträgt im Median 82 Monaten. Der geringste Nachbeobachtungszeitraum ist 52 und der längste 121 Monate. Bei jedem der Patienten, welcher als Erstlinientherapie eine HSZT erhielt, zeigte sich diese als kurative Therapiemodalität. Jeder auf diese Weise behandelte Patient erreichte eine Unabhängigkeit von Transfusionen und verfügt posttherapeutisch über ein ausreichend regenerationsfähiges hämatopoetisches System.

5.2.3 AA-Patienten mit einer eIST oder supportiven Therapie als Erstlinientherapie

Der Kohorte 2: „AA+ eIST/supportive Therapie“ sind 14 Patienten zugeordnet. Das mediane Alter dieser Patienten beträgt 71 Jahre (siehe Tab. 10). Das mediane Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und TB beträgt einen Monat. Im Vergleich zur Kohorte 1: „AA+eIST“ mit einem medianen Alter von 42 Jahren und zur Kohorte 3: „AA+HSZT“ mit einem medianen Alter von 25 Jahren ist das Lebensalter deutlich höher (siehe Tab. 4).

Zum Zeitpunkt der ED konnte bei neun Patienten (64,3%) eine nsAA, bei drei Patienten (21,4%) eine sAA und bei einem Patienten (7,1%) eine vsAA diagnostiziert werden. Als primäre Therapieoption wurde bei neun Patienten (64,3%) CSA, bei fünf Patienten (35,7%) Prednisolon, bei einem Patienten (7,1%) Danazol und bei sechs Patienten (42,9%) G-CSF appliziert. Teilweise wurden diese Medikamente als kombinierte Therapie verabreicht. Bei der letzten Nachsorgeuntersuchung erreichten je zwei Patienten (14,3%) eine CR und zwei Patienten (14,3%) eine PR der AA. Bei fünf der Patienten (35,7%) bleibt die AA als progrediente Krankheit bestehen. Fünf weitere AA-Patienten (35,7%) sind zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt verstorben. Somit zeigt sich ein Gesamtansprechen zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung von 28,6%.

Tab. 10: Charakteristik der AA-Patienten mit einer eIST oder supportiven Therapie

Anzahl	14
Alter bei ED [a] (Median), (WB)	71 (20-84)
Δ ED und TB [m] (Median), (WB)	1 (0-21)
Schweregrad ED	
vsAA (%)	1 (7,1)
sAA (%)	3 (21,4)
nsAA (%)	9 (64,3)
keine Beurteilung möglich (%)	1 (7,1)
Transfusionsabhängigkeit	
EK (%)	11 (78,6)
TK (%)	11 (78,6)
Therapiemodalität (Mehrfachnennungen)	
CSA (%)	9 (64,3)
Prednisolon (%)	5 (35,7)
Danazol (%)	1 (7,1)
G-CSF (%)	6 (42,9)
Nebenwirkungen	
Nierenfunktionsstörung (%)	4 (28,6)
Arterielle Hypertonie (%)	1 (7,1)
Infektion (%)	5 (35,7)
Δ IST und letzte Nachbeobachtung [m] (Median), (WB)	20,5 (1-253)
Status letzte Nachbeobachtung	
CR (%)	2 (14,3)
PR (%)	2 (14,3)
NR (%)	5 (35,7)
Exitus letalis (%)	5 (35,7)
Gesamtansprechen zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung (%)	4 (28,6)

5.3 Charakteristik der hMDS-Patienten

Die Kohorte 4: „hMDS+iIST/eIST“ umfasst fünf Patienten. Das mediane Alter beträgt 69 Jahre. Dieses Patientenkollektiv ist im Median deutlich älter als die AA-Patienten, denen eine iIST oder HSZT als Erstlinientherapie zukam. Der Beginn der Therapie wurde im Median zwei Monate nach der Diagnosestellung eingeleitet. Bei allen Patienten besteht zu diesem Zeitpunkt eine Abhängigkeit von Blutprodukten. Insgesamt vier Patienten erhielten eine eIST mit CSA oder Prednisolon. Bei einem Patienten erfolgte die Kombination mit G-CSF

Tab. 11: Charakteristik der hMDS-Patienten mit iIST oder eIST

Anzahl	5
Alter bei ED [a] (Median), (WB)	69 (45-87)
Δ ED und TB [m] (Median), (WB)	2 (0-5)
Transfusionsabhängigkeit	
EK (%)	5 (100,0)
TK (%)	5 (100,0)
Therapiemodalität (Mehrfachnennungen)	
ATG (%)	1 (20,0)
CSA (%)	2 (40,0)
Prednisolon (%)	5 (100,0)
G-CSF (%)	1 (20,0)
Nebenwirkungen	
Nierenfunktionsstörung (%)	1 (20,0)
Arterielle Hypertonie (%)	1 (20,0)
Infektion (%)	2 (40,0)
Δ IST und letzte Nachbeobachtung [m] (Median), (WB)	23 (1-78)
Status letzte Nachbeobachtung	
CR (%)	1 (20,0)
NR (%)	3 (60,0)
Exitus letalis (%)	1 (20,0)
Gesamtansprechen zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung (%)	1 (20,0)

Bei einem Patienten erfolgt eine iIST mittels Kombination von rATG, CSA und Prednisolon. Im Folgenden wird der Therapieverlauf dieses Patienten näher beschrieben. Die Applikation der Kombinationstherapie erfolgte zwei Monate nach der Diagnostik. Bereits zwei Monate nach TB erlangt der Patient eine Transfusionsunabhängigkeit bei nicht vollständig rekonstituiertem Blutbild. Vier Monate nach TB hat sich die Hämatopoese vollständig erholt und es lag eine CR vor. Aufgrund eines Rezidivs nach 31 Monaten erfolgte die erneute iIST. Einen Monat nach Gabe von rATG, CSA und Prednisolon erreicht der Patient die Transfusionsunabhängigkeit und drei Monate später ein komplettes Ansprechen. Die CR besteht bei der letzten Nachuntersuchung, welche 78 Monate nach Beginn der Erstlinienbehandlung durchgeführt wurde, fort.

Die mediane Nachbeobachtungszeit der hMDS-Patienten beträgt 23 Monate. Bei keinem der mit eIST in Form von CSA oder Prednisolon behandelten hMDS-Patienten konnte ein Ansprechen auf die Therapie eruiert werden. Ein Patient (20,0%) verstarb und drei weitere Patienten (60,0%) zeigten kein Ansprechen. Somit beträgt die Rate des Therapieansprechens der Kohorte 4: „hMDS+iIST/IST“ 20,0%.

5.4 Kosten-Effektivitäts-Analyse

Die Berechnung der Kosten-Effektivitäts-Analyse wurde von Herrn Dipl. Inf. Steffen Heublein und Prof. Dr. Michael Hartmann (Apotheke des UKJ) durchgeführt. Zur Erstellung der Kosten-Effektivitäts-Analyse erfolgte die Ermittlung der Medikamentenkosten, die Ermittlung der gewonnenen Lebensjahre durch eine ATGAM®-Therapie und die Errechnung der Kosten pro gewonnenes Lebensjahr.

Zur Eruiierung der Therapiekosten wurden zunächst von pharmazeutischen Großhändlern der Klinikapotheke ein Angebot über hATG (ATGAM®) angefordert. Die für einen 75 kg-Patienten berechneten Kosten der Zulieferer sind in Tab. 12 zusammengestellt. Der Preis pro Ampulle für ATGAM® ist teurer als der für Thymoglobulin®. Desweiteren benötigt man 12 Ampullen ATGAM® und 11 Ampullen Thymoglobulin® pro Tag. Die Tab. 12 soll einen Überblick über die Importeure und Therapiekosten insbesondere von ATGAM® geben. Die modellierte Kosten-Effektivitäts-Analyse basiert auf dem günstigsten Angebot des ATGAM® mit 21682,56 €. Die iIST mit Thymoglobulin® ist mit 16362,50 € auf den ersten Blick deutlich günstiger.

Tab. 12: Therapiekosten ATG für einen 75 kg-Patienten

Importeur	Präparat	Therapiekosten [€]
A	ATGAM®	21 682,56
B	ATGAM®	35 213,28
C	ATGAM®	38 213,28
D	ATGAM®	55 806,24
Sanofi	Thymoglobulin®	16 362,50

Mittels der Überlebensdaten der Studie von Scheinberg, Nunez et al. konnte ein Überlebensvorteil der mit ATGAM® behandelten Patienten von einer um 176 Tagen längeren Lebenszeit eruiert werden. In der Studie wurde die Signifikanz dieses Überlebensvorteil bewiesen (Scheinberg, Nunez et al. 2011).

Mittels Therapiekosten und Vorteil der Gesamtüberlebenszeit bei ATGAM®-Therapie, erfolgt die Berechnung der Mehrkosten pro zusätzlich gewonnenes Lebensjahr. Diese Mehrkosten der ATGAM®-Therapie im Vergleich zur Thymoglobulin®-Therapie betragen 11033,80€.

Zur Prüfung der Stabilität der modellierten Kosten-Effektivitäts-Analyse wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Bei dieser erfolgt eine Variation der Gesamtüberlebenszeit und Kosten der einzelnen ATG-Präparate um jeweils 20%. Zum einen wurde die Beeinflussbarkeit durch Schwankungen der Gesamtüberlebenszeit betrachtet. Bei einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit unter ATGAM[®]-Behandlung um 20% betragen die Mehrkosten pro gewonnenes Lebensjahr statt 11033,80€ lediglich 3868,17€. Bei einer Reduktion der Gesamtüberlebenszeit unter ATGAM[®]-Therapie um 20%, ist die Überlebenszeit bei ATGAM[®] geringer als bei Thymoglobulin[®]. Weiterhin wurde der Einfluss von Preisschwankungen auf die Kosteneffektivität betrachtet (siehe Tab. 13)

Tab. 13: Sensitivitätsanalyse der Kosten-Effektivitäts-Analyse

Mehrkosten [€] pro gewonnenes Lebensjahr		Preisvariabilität pro Ampulle ATGAM [®]		
		+20%	unverändert	-20%
Preisvariabilität pro Ampulle Thymoglobulin [®]	+20%	13 239,69	4246,36	ATGAM [®] ist billiger als Thymoglobulin [®]
	unverändert	20 026,42	11 033,80	
	-20%	26 813,13	17 819,80	

Bei einem Anstieg der Kosten von Thymoglobulin[®] und ATGAM[®] um 20% belaufen sich die Mehrkosten pro gewonnenes Lebensjahr durch ATGAM[®] auf 13239,69€. Bei einem alleinigen Anstieg des Preises von Thymoglobulin[®] bei bleibenden Kosten für ATGAM[®] werden die Mehrkosten auf 4246,36€ vermindert. Sie sind somit um ein vielfaches geringer als bei dem aktuellen Ist-Zustand. Bei einer Preiserhöhung des Thymoglobulin[®] um 20% und Preisreduktion des ATGAM[®] um 20% ist ATGAM[®] sogar kostengünstiger als Thymoglobulin[®].

6. Diskussion

6.1 Analyse der AA-Behandlung mit ATG

Vor den siebziger Jahren galt die AA als eine nahezu unheilbare Erkrankung mit schlechter Prognose. Die meisten Patienten verstarben innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung (Gaber, Monaco et al. 2010). Derzeit ist die Heilung bzw. Besserung des Krankheitsstatus der Patienten mit einer AA möglich. Dieser Meilenstein ist der Immuntherapie in Form einer HSZT oder der iIST mit ATG, CSA und Prednisolon zu verdanken (Young, Calado et al. 2006). Die HSZT gilt als Goldstandard der AA-Therapie. Bei Patienten, die nicht für eine HSZT geeignet sind, ist eine Behandlung mit ATG indiziert. Seit 2007 wurde rATG aufgrund der alleinigen Verfügbarkeit in Europa präferiert. Mit den unerwartet klaren Ergebnissen der Studie „Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquire aplastic anemia“ von Scheinberg, Nunez et al. musste die bisherige Therapiestrategie hinterfragt werden (Scheinberg, Nunez et al. 2011).

6.1.1 Einsatz der ATG-Präparate

Der Einsatz der einzelnen ATG-Präparate weist innerhalb des Zeitraumes von 1989 bis 2012 deutliche Veränderungen auf. Einerseits variiert die Behandlungsdichte und andererseits zeigen sich deutlich zeitabhängige Trends der verwendeten Präparate. In der Abb. 12 erfolgt die Darstellung der Applikationsanzahl der einzelnen ATG-Präparate pro Jahr am UKJ.

Der Abb. 12 kann man entnehmen, dass sich mit dem Jahr 2009 eine Wende in der ATG-Therapie vollzog. Ab diesem Jahr stieg die Dichte der ATG-Applikation deutlich an. Es erfolgten jährlich eine bis drei Behandlungen der AA mit ATG. Vor dem Jahr 2009 besteht eine geringere Behandlungsdichte mit ATG, da andere medizinischen Versorgungszentren primäre Ansprechpartner bezüglich dieser Therapiedurchführung waren. Weiterhin erfolgte ab dem Jahre 2003 die Nutzung von digitalen Patientendokumentationssystemen. Dieser Fortschritt erleichtert das Aufsuchen einzelner Patienten mit bestimmten Diagnosestellungen und Therapieformen. Die erhöhte Patientendichte ab dem Jahr 2009 ist somit eventuell auch auf die erleichterte Eruierung der Patienten zurückzuführen.

Desweiteren ist ein Wandel hinsichtlich der genutzten ATG-Präparate zu verzeichnen. Diese Variation bezüglich der ATG-Spezies geht einher mit den ökonomischen Gegebenheiten, wie bspw. die Verfügbarkeit von Präparaten. Ein weiterer Einflussfaktor ist die Publikation wissenschaftlicher Ergebnisse, welche zeitgemäße Therapielinien unterstreichen oder widerlegen.

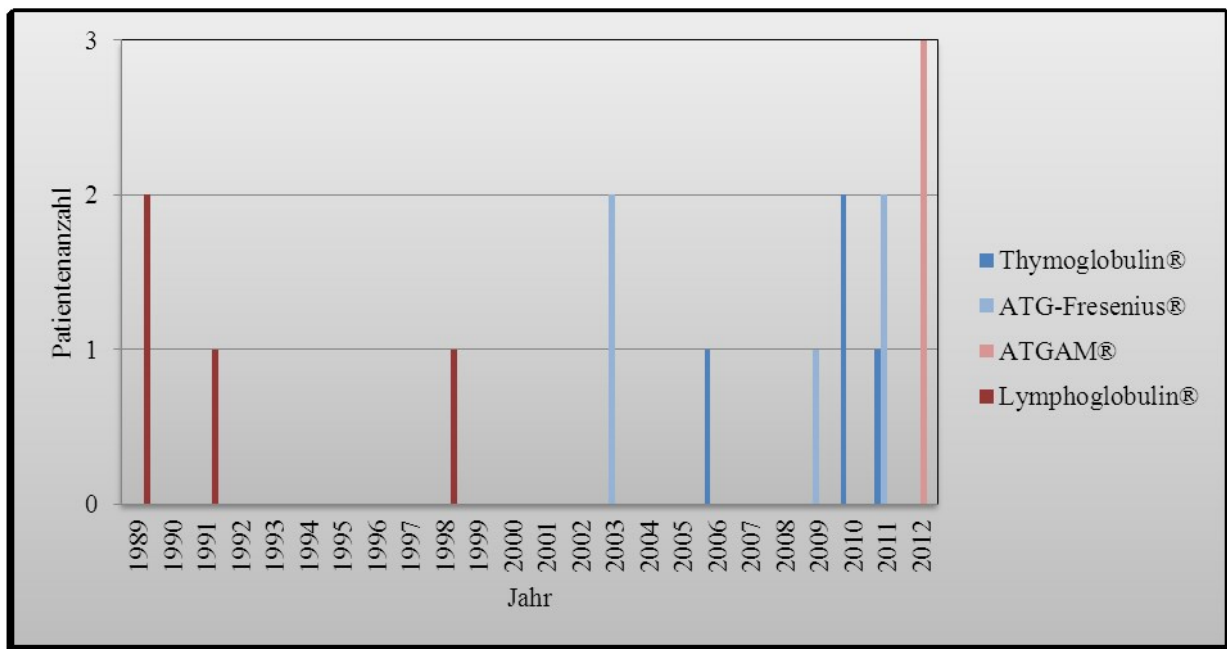


Abb. 12: Verwendung der ATG-Präparate von 1989-2012 in der Abteilung Hämatologie und internistische Onkologie des UKJ

Die vor dem Jahr 2003 durchgeführten Behandlungen der AA erfolgten mit dem hATG Lymphoglobulin®. Bis zum Jahr 2007 galt Lymphoglobulin® das Standardtherapeutikum bei der Behandlung der AA. In den Jahren 2003 bis einschließlich 2007 erfolgten die drei durchgeführten Therapien der AA mittels rATG. Zwei im Jahr 2003 fallende Behandlungen wurden mit ATG-Fresenius® und eine ins Jahr 2007 fallende mit Thymoglobulin® durchgeführt. Leider konnte den Patientenakten kein Hinweis entnommen werden, weshalb sich die behandelnden Ärzte im Jahr 2003 für ATG-Fresenius® entschieden. Diese Therapieentscheidung ist nicht durch veröffentlichte Publikationen zu unterstreichen. Serefhanoglu, Buyukasik et al. erhoben eine Überlebensrate von 42% sechs Monate nach Applikation des ATG-Fresenius®. Das Therapieansprechen beträgt zu diesem Zeitpunkt 0% (Serefhanoglu, Buyukasik et al. 2011).

Ab dem Jahr 2007 war das Präparat Lymphoglobulin[®] auf dem deutschen Arzneimittelmarkt nicht mehr erhältlich. Die Firma Sanofi gab auf eine persönliche Rückfrage Produktivitätsgründe als einen Grund für die Marktrücknahme von Lymphoglobulin[®] an. Das Präparat der Wahl ist seither das rATG Thymoglobulin[®]. Dieses ist problemlos erwerbbar und hat die Zulassung für die Behandlung der AA. Die Therapieumstellung erfolgte auch unter der Annahme, dass Thymoglobulin[®] ein vergleichbar gutes oder möglicherweise auch effektiveres Immun-Therapeutikum als Lymphoglobulin[®] zur Behandlung der AA ist. Es gibt zahlreiche Fakten auf denen diese These basiert. Das rATG erzielt sehr gute Ergebnisse als Zweitlinientherapeutikum bei der AA-Behandlung. In der Studie „Rabbit antithymocyte globulin (rATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy“ von Di Bona, Rodeghiero et al. erreicht rATG im Rahmen der Zweitlinientherapie ein Therapieansprechen von 77% (Di Bona, Rodeghiero et al. 1999). Scheinberg, Nunez und Young berichten in „Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia“ von einem Gesamtansprechen auf das rATG bei Therapie von Rezidiven der AA nach vorangegangenen hATG-Behandlung von 65% (Scheinberg, Nunez et al. 2006). Desweiteren erreicht rATG erfolgreichere Ergebnisse als hATG bei der Prävention und Abwendung einer akuten renalen Abstoßungsreaktionen bei der Nierentransplantation (Gaber, First et al. 1998; Brennan, Flavin et al. 1999). Im Gegensatz zu hATG induziert rATG die Entwicklung regulatorischer T-Zellen, welche die störende und sich auf den Krankheitsverlauf negative auswirkende Immunantwort unterdrücken (Passweg and Marsh 2010). Am UKJ erfolgte vom Jahr 2003 bis einschließlich 2011 ausschließlich die Verwendung von rATG-Präparaten.

Ein weiterer Wandel des Behandlungskonzeptes am UKJ erfolgt im Jahr 2012. In diesem Zeitraum wurden drei Patienten mit dem hATG ATGAM[®] behandelt. Zu dieser Therapieumstellung hat die Studie „Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquire Aplastic Anemia“ von Scheinberg, Nunez et al. beigetragen. Diese Studie zeigte, dass ATGAM[®] mit 68% ein signifikant höheres Therapieansprechen als Thymoglobulin[®] mit 37% nach sechs Monaten aufweist. Weiterhin erreicht ATGAM[®] mit 96% ein signifikant höheres Gesamtüberleben als Thymoglobulin[®] mit 76% nach drei Jahren (Scheinberg, Nunez et al. 2011). Aus den Ergebnissen dieser Studie wird ersichtlich, dass das hATG ATGAM[®] dem rATG Thymoglobulin[®] bei der Behandlung der AA überlegen ist. Die Umstellung des Haus-

eigenen Therapiestandards ist auch gestützt durch die aktualisierte Leitlinie der DGHO, welche im Mai 2012 veröffentlicht wurde (www.dgho-onkopedia.de). In dieser Leitlinie wird als Standardtherapie für Patienten, welche ungeeignet für eine HSZT sind, eine Kombinationstherapie, die neben CSA und Prednisolon das hATG ATGAM[®] enthält, empfohlen (Schrezenmeier, Brümmendorf et al. 2012). Basierend auf diesen Ergebnissen erfolgte am UKJ ab dem Jahr 2012 die Behandlung der AA-Patienten mittels hATG.

Trotz eindeutiger Ergebnisse ist ATGAM[®] zur Therapie der AA in Europa nicht zugelassen. Somit gehen derzeit einer therapeutischen Nutzung ein Antrag auf Kostenübernahme bei den Krankenkassen und ein Import des Medikamentes voraus. Die aktuelle Datenlage legt nahe, die im Jahr 2007 getroffene Entscheidung Lymphoglobulin[®] vom Markt zu nehmen und europäischen Patienten ausschließlich r-ATG zur Verfügung zu stellen, zu korrigieren.

6.1.2 Toxizität der ATG-Präparate

ATG ist ein hochpotentes Immunsuppressivum mit signifikanter Therapie-abhängiger Toxizität. Patienten der Kohorte 1a: „AA+rATG“ und der Kohorte 1b: „AA+hATG“ unterscheiden sich hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen. Anaphylaktoide Infektionen traten bei jeweils zwei mit rATG und hATG behandelten Patienten auf. Patienten, die mit rATG behandelt wurden, sind um ein Vielfaches anfälliger auf Infekte und oben beschriebene sonstige Nebenwirkungen. Somit erfolgt häufiger eine frühzeitige Einstellung der Applikation von rATG im Gegensatz zu hATG (siehe Tab. 6).

In der Studie „Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquire Aplastic Anemia“ von Scheinberg, Nunez et al. wurde ebenso eine höhere Infektionsrate bei den mit rATG behandelten Patienten eruiert. Die erhöhte Infektionsanfälligkeit bei der rATG-Therapie ist auf die verstärkte Suppression der Lymphozyten zurückzuführen. Somit besteht eine intensivere und verlängerte Lymphozytopenie. Diese geht einher mit einer erhöhten Infektanfälligkeit und einem erhöhten Risiko der Reaktivierung bestimmter viraler Infektionen, wie bspw. der Reaktivierung des Epstein-Barr-Virus (Scheinberg, Fischer et al. 2007; Scheinberg, Nunez et al. 2011). Die in diesen Studien erhobenen Ergebnisse hinsichtlich Nebenwirkungen der ATG-Präparate bestätigen die Beobachtungen der lokalen Studienkohorte.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass im Rahmen der Behandlung mit rATG häufiger Nebenwirkungen auftreten. Somit besteht bei diesen Patienten häufiger die Indikation für einen Therapieabbruch. Desweiteren ist das Auftreten vermehrter Nebenwirkungen mit Mehrkosten auf Grund weiterer Therapieeinleitungen und ggf. längerer Krankenhausaufenthaltsdauer verbunden.

Eine schwerwiegende Langzeitkomplikation ist die Entstehung einer klonalen Evolution vermittelt durch die iIST (Afable, Tiu et al.). Die Entwicklungsrate von klonalen Evolutionen ist bei der Behandlung mit hATG in der Studie des UKJ höher. Bei einem dieser Patienten konnte der Übergang der AA in ein MDS und anschließende Leukämie eruiert werden. Bei keinem Patienten, die mit rATG therapiert wurde, trat eine klonale Evolution in Form eines MDS, einer Leukämie oder PNH auf. Die Studie von Scheinberg, Nunez et al. bestätigt das vermehrte Auftreten von klonalen Evolutionen im Rahmen der hATG-Therapie. Hier lag die drei Jahre nach iIST ermittelte Inzidenz der klonalen Evolutionen bei 21,0% in der hATG-Kohorte und bei 14,0% in der rATG-Kohorte (Scheinberg, Nunez et al. 2011). Auch Afable, Shaik et al. publizierten eine höhere Inzidenz der klonalen Evolution in der hATG-Kohorte. Die klonale Evolution betrifft zwei Jahre nach TB 14% der mit hATG und 10% der mit rATG behandelten Patienten (Afable, Shaik et al. 2011). Tichelli, Gratwohl et al. beschreiben bereits 1988 das Auftreten klonaler Evolutionen acht Jahre nach iIST bei 57% der behandelten Patienten. Die Ereignisse nahmen mit steigendem Nachbeobachtungsintervall kontinuierlich zu (Tichelli, Gratwohl et al. 1988). Weiterhin beschreiben Tichelli, Gratwohl et al. eine MDS-Rate von 26% und eine PNH-Rate von 25% 13 Jahre nach iIST. Sie eruierten eine signifikant verminderte Lebenserwartung der AA-Patienten mit posttherapeutisch aufgetretenen klonalen Evolutionen. Desweiteren wurde ein Ausbleiben klonaler Evolutionen bei AA-Patienten, die mit HSZT therapiert wurden, beschrieben. Auch am UKJ lag bei keinem dieser Patienten eine klonale Evolution vor (Tichelli, Gratwohl et al. 1994). Prozentual beurteilt entwickelten 6,7 % der Gesamtheit der mit ATG behandelten Patienten, bzw. 16,7 % der hATG-Patienten ein MDS mit anschließender AML. Die Komplikationsrate der mit hATG behandelten AA-Patienten ist der von Afable, Shaik et al. erhobenen gleich zu setzen. Die von Tichelli, Gratwohl et al. publizierten Komplikationsraten liegen deutlich über der am UKJ eruierten. Der mediane Beobachtungszeitraum dieser Studien liegt mit acht bzw. 13 Jahren weit über dem der Studie des UKJ. Aufgrund der mit steigender Beobachtungszeit zunehmenden Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer klonalen Evolution, erfolgte wahrscheinlich die

Betrachtung des Großteils der Patienten am UKJ im noch komplikationslosen Intervall. Die Korrelation vom Auftreten klonaler Evolutionen und der Reduktion des Langzeitüberlebens unterstreicht die Indikationsstellung einer HSZT bei gegebenen Rahmenbedingungen (Tichelli, Gratwohl et al. 1994). AA-Patienten, welche mit rATG behandelt wurden zeigen signifikant weniger klonale Evolutionen als AA-Patienten nach hATG-Therapie. Dies ist zweifelsfrei ein Vorteil der Therapie mit rATG, welcher jedoch vor dem Hintergrund des verbesserten Gesamtüberlebens nach hATG von nachgeordneter Bedeutung ist.

6.1.3 Wirksamkeit der ATG-Therapie

In dieser Arbeit wurde bei 15 Patienten die Wirksamkeit der ATG-Präparate bei der AA-Therapie am UKJ beschrieben. Neun dieser Patienten erhielten rATG und sechs hATG. Es folgt die Beurteilung der Vergleichbarkeit der Kohorten: „AA+rATG“ und „AA+hATG“. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der ED weist eine Differenz von neun Jahren auf. Es beträgt bei der Kohorte: „AA+rATG“ 43 Jahre und bei „AA+hATG“ 34 Jahre. Die Patienten, die als Erstlinientherapie hATG erhielten sind im Median somit deutlich jünger. Das Alter zu TB korreliert mit den Therapieergebnissen. Je jünger die AA-Patienten sind, umso erfolgsversprechender ist eine Therapie mit ATG-Präparaten (Atta, Dias et al. 2010). Da die Zeitdifferenz zwischen ED und TB bei den beiden Kohorten nahezu identisch ist, lässt sich schlussfolgern, dass die primär mit hATG behandelten Patienten auch zum TB deutlich jünger waren. Diese Patienten weisen somit einen für das Therapieansprechen günstigen Einflussfaktor auf. Das mediane Alter der Gesamtkohorte 1: „AA+ATG“ mit 42 Jahren weist auf eine leitliniengerechte Indikationsstellung der iIST hin. Die iIST ist bei AA-Patienten indiziert, die jünger als 40 bzw. 50 Jahre sind und über keinen HLA-identen Geschwisterspender verfügen, sowie bei Patienten, die älter als 40 bzw. 50 Jahre sind (Schrezenmeier, Brummendorf et al. 2012). Desweiteren ist eine Korrelation des Zeitraums zwischen der ED und dem TB und dem Therapieansprechens beschrieben. Je geringer dieser Zeitraum ist, desto besser ist das Therapieansprechen (Locasciulli, Oneto et al. 2007; Atta, Dias et al. 2010). Aufgrund nahezu identischer Werte ist diesbezüglich keine Patientengruppe im Vorteil. Die Schweregradverteilung zum Zeitpunkt der ED, die Raten der Transfusionsabhängigkeit von EK und TK und die Anzahl der neutrophilen Granulozyten vor der ersten iIST sind zwischen den einzelnen Kohorten nahezu übereinstimmend. Es liegt eine Variation zwischen der Schweregradverteilung vor ED und vor TB vor. Kurz vor Einleitung

der ATG-Therapie konnte eine Verschiebung zugunsten der milderen Krankheitsform der AA eruiert werden. Eine mögliche Erklärung der Verbesserung des Blutbildes vor TB im Vergleich zum Zeitpunkt der ED ist die Gabe von Blutprodukten im Rahmen der symptomatischen Therapie. Die Applikation von TK und EK beeinflusst das temporäre Blutbild und somit auch die adäquate Zuordnung des Schweregrades. Eine Grundvoraussetzung für den Therapiestart mit einer immunsuppressiven Behandlung ist die optimale Einstellung der Blutparameter. Daher ist die Transfusionshäufigkeit insbesondere vor TB gesteigert.

Die Kohorten „AA+rATG“ und „AA+hATG“ sind somit bezüglich Anzahl der zugehörigen Patienten und dem medianen Alter nicht homogen verteilt, weisen ansonsten jedoch vergleichbare deskriptive Parameter auf (siehe Tab. 5).

Es folgt die Beurteilung des Therapieansprechens auf die aus Kaninchen und Pferden isolierten ATG-Präparate. Der primäre Endpunkt ist als Therapieansprechen nach sechs Monaten definiert. Weiterhin erfolgt die Beschreibung der Therapieresultate am primären Endpunkt, drei, neun Monate nach iIST und bei der letzten Nachbeobachtung (siehe Tab. 7). Zur Beurteilbarkeit des Behandlungserfolges drei, sechs und neun Monate nach TB wurden die unzensierten Patientendaten der Kohorte „AA+rATG“ und „AA+hATG“ verwendet. Diese Ergebnisse umfassen nur Behandlungserfolge, die auf das jeweilige ATG-Präparat zurückzuführen sind. Zur optimalen Beurteilung des Behandlungserfolges der primären iIST zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung erfolgt die Verwendung zensierter Patientendaten. Ein Patient der Kohorte „AA+hATG (unzensiert)“ erhielt eine sekundäre iIST und wurde zensiert. Bei sechs Patienten, die primär mit rATG behandelt wurden, erfolgte sekundär eine HSZT. Somit umfasst die Kohorte „AA+hATG (zensiert)“ fünf Patienten und die Kohorte „AA+rATG (zensiert)“ lediglich drei Patienten. Mittels der Zensierung soll eine Verfälschung der Therapieergebnisse unterbunden werden. Es wird sichergestellt, dass die zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung erhobenen Therapieergebnisse einen alleinigen Therapieerfolg der Erstlinientherapie widerspiegeln. Somit erfolgt die Eruierung des Behandlungserfolges durch die primäre iIST. Die Therapieergebnisse der Zweitlinientherapien werden ausgeblendet und beeinflussen nicht die Ergebnisse.

Die mittels hATG therapierten AA-Patienten zeigten ein wesentlich schnelleres und auch quantitativ und qualitativ höheres Ansprechen auf die ATG-Therapie, als die mit rATG behandelten Patienten. Bereits sechs Monate nach Beginn der Therapie zeigte sich bei 50,0% der mit hATG behandelten Patienten Transfusionsunabhängigkeit und somit eine PR. Neun Monate nach TB lag bei 16,7% eine CR und bei 33,3% eine PR vor. Bei den mit rATG therapierten Patienten sprach sowohl nach sechs Monaten als auch nach neun Monaten kein Patient auf die Therapie an. Der primäre Endpunkt ist damit gekennzeichnet durch ein Gesamtansprechen auf die Therapie von rATG und hATG von 0,0% und 50,0%. Bei der letzten Nachuntersuchung erreichten 33,3% der mit rATG therapierten Patienten eine PR. Bei den mit hATG behandelten Patienten erlangten 40,0% eine CR und 40,0% eine PR. Der Remissionsstatus bei der letzten Nachbeobachtung ist charakterisiert durch ein Ansprechen auf rATG von 33,3% und auf hATG von 80,0%. Am primären Endpunkt liegt bei vier der neun mit rATG und bei einem der sechs mit hATG behandelten Patienten kein Ergebnis vor. Lediglich zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung ist ein vollständiger Datensatz bezüglich des Ansprechens verfügbar (siehe Tab. 7). Dieser Datensatz ist jedoch durch einen stark variierenden Nachbeobachtungszeitraum gekennzeichnet. Aufgrund dieser Inhomogenität ist der Parameter „Remissionsstatus bei der letzten Nachbeobachtung“ nur eingeschränkt verwertbar.

Die im Vorangegangenen beschriebene retrospektive Datenanalyse wird im Folgenden als „Studie des UKJ“ bezeichnet. Sieben Studien vergleichen den Behandlungserfolg von hATG und rATG. Die Überlegenheit von hATG gegenüber rATG wird von fünf dieser sieben Studien bestätigt (Zheng, Liu et al. 2006; Atta, Dias et al. 2010; Halkes, Veelken et al. 2011; Marsh, Socie et al. 2011; Scheinberg, Nunez et al. 2011; Marsh, Bacigalupo et al. 2012). In einer weiteren Studie zeichnete sich weder eine signifikante Überlegenheit von rATG noch von hATG ein Jahr nach Therapieeinleitung ab (Afable, Shaik et al. 2011). Keine Studie ermittelte eine Überlegenheit von rATG gegenüber hATG als primäre iIST im Rahmen der AA-Therapie. Desweiteren gibt es zahlreiche Studien, die das alleinige Ansprechen auf hATG betrachten (siehe Tab. 14).

Tab. 14: Überblick Publikationen zur iIST im Rahmen der AA-Behandlung (modifiziert nach Risitano 2012)

Publikation	Studiendesign	iIST	n	Ansprechen (%) [Erhebungszeit]
Studie des UKJ, 2013	Retrospektiv	rATG	9	0 [6 m]
	Retrospektiv	hATG	6	50 [6 m]
Scheinberg, Nunez et al. 2011	Prospektiv	rATG	60	37 [6 m]
	Prospektiv	hATG	60	68 [6 m]
Atta, Dias et al. 2010	Retrospektiv	rATG	29	34 [6 m]
	Retrospektiv	hATG	42	59 [6 m]
Zheng, Liu et al. 2006	Prospektiv	rATG (ATG-Fresenius)	32	53 [6 m]
	Prospektiv	hATG	47	79 [6m]
Halkes, Veelken et al. 2011	Prospektiv	rATG	9	33 [6 m]
	Retrospektiv	hATG	13	69 [6 m]
Marsh, Bacigalupo et al. 2012	Prospektiv	rATG	35	40 [6 m]
	Retrospektiv	hATG	105	67 [keine Angabe]
Afable, Shaik et al. 2011	Prospektiv	rATG	89	45 [6 m], 50 [12 m]
	Retrospektiv	hATG	67	58 [6 m, 12 m]
Frickhofen, Heimpel et al. 2003	Prospektiv	hATG	43	70 [4 m], 81 [12 m]
Rosenfeld, Follmann et al. 2003	Retrospektiv	hATG	122	61 [6 m]
Teramura, Kimura et al. 2007	Prospektiv	hATG	51	77 [6 m], 79 [12 m]

Eine sehr wichtige und aussagekräftige prospektive randomisierte Studie, die sich mit dem Vergleich von hATG und rATG beschäftigt, wurde von Scheinberg, Nunez et al. im Jahr 2011 publiziert. Während die Studienhypothese eine Nicht-Überlegenheit von hATG versus rATG war, wurde unerwartet ein klarer Vorteil von hATG gefunden. Die mit hATG behandelten Patienten erreichten ein Gesamtansprechen von 68% sechs Monate nach Therapieeinleitung. Die mit rATG behandelten AA-Patienten zeigten zu diesem Zeitpunkt ein Gesamtansprechen von 37% (Scheinberg, Nunez et al. 2011). In der Studie des UKJ wurde in Anlehnung an die Studie von Scheinberg, Nunez et al. der primäre Studienendpunkt auf sechs Monate festgelegt. Die erhobenen Therapieergebnisse zu diesem Zeitpunkt sind sehr lückenhaft und somit begrenzt aussagekräftig. Tendenziell zeigt sich bei keinem der Patienten der Kohorte: „AA+rATG (unzensiert)“ eine CR oder PR. Bei 55,6% der Patienten wurde eine progrediente Erkrankung eruiert. Im Gegensatz dazu liegt bei der Hälfte der Patienten der Kohorte: „AA+hATG“ eine PR sechs Monate nach Beginn der iIST vor. Zum Zeitpunkt des primären Endpunktes der Studie des UKJ weisen somit wesentlich mehr mit hATG als mit rATG therapierte Patienten ein positives Therapieergebnis einhergehend mit einer

Transfusionsunabhängigkeit auf. Das Gesamtansprechen spiegelt tendenziell die Ergebnisse der Studie von Scheinberg, Nunez et al wider. Somit legen beide Studien die Überlegenheit von hATG gegenüber rATG dar. Die Vergleichbarkeit der Studien ist durch die identische Definition der Kriterien des Therapieansprechens gegeben.

Desweiteren wurde in der Studie von Atta, Dias et al. der Therapieerfolg der verschiedenen ATG-Präparate beurteilt. In dieser Studie zeigt sich ein erhöhtes Therapieansprechen der AA-Patienten auf hATG. Das Ansprechen auf hATG und rATG sechs Monate nach TB beträgt 59,5% und 34,5%. Das Gesamtansprechen, welches zwei Jahre nach TB erhoben wurde, beträgt bei hATG und rATG jeweils 78,4% und 55,4%. Mit Hilfe des aus Pferden isolierten ATG wurde in dieser Studie ein wesentlich höheres Therapieansprechen erreicht, als mit rATG (Atta, Dias et al. 2010). Das Gesamtansprechen von hATG zwei Jahre nach Start der ATG-Therapie von 78,4% ist vergleichbar mit dem in der Studie des UKJ beschriebenen Remissionsstatus zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung von 80,0%. Der Nachbeobachtungszeitraum der Studie des UKJ ist jedoch mit ca. einem Jahr geringer. Der Therapieerfolg des rATG am UKJ ist zu jeden Erhebungszeitpunkt geringer (Atta, Dias et al. 2010). Beide Studien stellen die Überlegenheit von hATG dar. Die Vergleichbarkeit der Studien sind hinsichtlich der Kriterien des Therapieansprechens geboten.

Eine Studie von Zheng, Lui et al. setzt sich ebenso mit dem Vergleich der verschiedenen Therapiemodalitäten der AA auseinander. In dieser prospektiven Studie sprechen 78,1% der mit hATG und 53,2% der mit dem rATG ATG-Fresenius® behandelten AA-Patienten sechs Monate nach TB an. Das Therapieansprechen auf rATG ist in dieser Studie wesentlich höher als das am UKJ erhobene. Auch in diesem Fall zeigen beider Studien eine Überlegenheit von hATG gegenüber rATG im Rahmen der AA-Behandlung (Zheng, Liu et al. 2006). Die Definitionen der Ansprechraten sind in dieser prospektiven Studie und in der in dieser Arbeit betrachteten retrospektiven Studie identisch.

Die Ergebnisse eines weiteren Vergleichs von hATG und rATG veröffentlichte Halkes, Veelken et al. Es wurde ein Ansprechen auf rATG von 33% und auf hATG von 69% sechs Monate nach TB beschrieben. Diese Ergebnisse zeigen ebenso wie die der am UKJ erhobenen Studie eine Überlegenheit des hATG (Halkes, Veelken et al. 2011).

Eine weitere Studie, welche die Überlegenheit von hATG gegenüber rATG aufzeigt, wurde von Marsh, Bacigalupo et al. publiziert. In dieser Studie erfolgte prospektiv die Beurteilung der rATG-Therapie bei 35 AA-Patienten. Es konnte bei 40% dieser Patienten ein Therapieansprechen nach sechs Monaten eruiert werden. Diese Ansprechrate ist wesentlich höher als die in der Studie des UKJ erhobene. Desweiteren erfolgte der Vergleich mit AA-Patienten, welche mit hATG therapiert wurden. Das beste Ansprechen dieser Kohorte beträgt 67% (Marsh, Bacigalupo et al. 2012). Auch diese Ansprechrate liegt deutlich über der des rATG. Die von Marsh, Bacigalupo et al. erhobenen Ergebnisse zeigen ebenso wie die Ergebnisse der Studie des UKJ die Überlegenheit von hATG.

Die fünf oben aufgeführten Studien zeigen alle eine Überlegenheit von hATG und bestätigen somit die am UKJ erhobenen Ergebnisse. In allen Studien zeigte sich die Überlegenheit von hATG im Gegensatz zu rATG bereits sechs Monate nach TB, wie dies auch am UKJ der Fall ist. Allerdings zeigten sich in den publizierten Studien sechs Monate nach TB höhere Ansprechraten auf rATG, als dies am UKJ der Fall war. Das am UKJ eruierte Ansprechen auf hATG sechs Monate nach TB war auch geringer als das in den anderen Studien erhobene. Die Wertigkeit der Ergebnisse der Studie des UKJ ist wegen der geringen Datendichte am primären Endpunkt wenig valide. Bei 44,4% der mit rATG und bei 16,7% der mit hATG behandelten AA-Patienten konnte sechs Monate nach TB kein Ansprechen auf die iIST erhoben werden. Die vollständigen Daten dieses Patientenanteils könnten die Ergebnisse stark beeinflussen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen hat ein einzelner Patient starken Einfluss auf das prozentuale Ansprechen. Bis auf eine Ausnahme hatten die Vergleichsstudien ein vielfach größeres Patientenkollektiv als die Studie des UKJ. Desweiteren sind in der Studie des UKJ keine vorselektierenden Ausschlusskriterien, welche die Patientenklientel auf günstige prognostische Begebenheiten vorselektiert, definiert. In der Studie von Marsh, Bacigalupo et al. sind bspw. eine Vielzahl von Ausschlusskriterien definiert, die Patienten mit Überlebenszeit begrenzenden Komorbiditäten ausschließt. Ggf. hat diese Vorselektion einen günstigen Einfluss auf die Ansprechraten.

Afable, Shaik et al. ermittelt eine gleichwertige Effektivität von hATG und rATG zwölf Monate nach TB. Sie publizierten 2011 ein Ansprechen auf rATG von 50% und auf hATG von 58% zwölf Monate nach TB. Dieses weist keine signifikante Überlegenheit eines der beiden ATG-Präparate nach. Der Zeitraum zwischen ATG-Therapie und letzter

Nachbeobachtung der AA-Patienten am UKJ beträgt im Median neun bzw. 13 Monate. Diese zum letzten Nachbeobachtungszeitraum erhobenen Ergebnisse sind somit mit dem Einjahres-Therapieansprechen vergleichbar hinsichtlich eines tendenziellen Behandlungserfolges. In der Studie des UKJ erreichte die hATG- und rATG-Therapie ein Ansprechen von 80% und 33,3%. Beide Studien sind hinsichtlich Kriterien des Therapieansprechens vergleichbar. Im Rahmen der rATG-Therapie der Studie von Afable, Shaik et al. konnte ein besseres Therapieansprechen durch eine teilweise höhere Dosierung des Medikaments als am UKJ erzielt werden. Eine Korrelation von Therapieansprechen und Applikationsdosis des rATG wurde bereits beschrieben (Scheinberg, Nunez et al. 2011). Dennoch zeigten Afable, Shaik et al. sechs Monate nach TB ein größeres prozentuales Ansprechen auf hATG mit 58% im Gegensatz zu rATG mit 45% auf. Die Ergebnisse sechs Monate nach TB für die hATG-Therapie sind vergleichbar mit den am UKJ erhobenen Ansprechraten. Die Ansprechraten auf rATG liegt unter der von Afable, Shaik et al. publizierten (Afable, Shaik et al. 2011).

Weitere veröffentlichte Studien betrachten bei einarmigem Studiendesign das Therapieansprechen auf hATG. Die Ansprechraten auf die hATG-Therapie variieren zwischen 50 und 81% (Frickhofen, Heimpel et al. 2003; Rosenfeld, Follmann et al. 2003; Locasciulli, Oneto et al. 2007; Teramura, Kimura et al. 2007) (siehe Tab. 14).

Rosenfeld, Follmann et al. eruierten ein Therapieansprechen auf die Kombinationstherapie von hATG und CSA von 60% drei Monate, 61% sechs Monate und 58% ein Jahr nach TB. Das Ansprechen sechs Monate nach TB am UKJ mit 50% liegt geringfügig unter diesem. Im Gegensatz zur oben genannten Studie zeigten die Patienten am UKJ ein verzögertes Ansprechen. Das Ansprechen auf die Behandlung zum jeweiligen Zeitpunkt ist definiert als eine Transfusionsunabhängigkeit von EK und TK, was sich mit den Ansprechkriterien der UKJ-Studie deckt (Rosenfeld, Follmann et al. 2003).

In einer Studie von Frickhofen, Heimpel et al. wurde nach Gabe von Lymphoglobulin® und CSA vier Monate nach TB eine Ansprechraten von 70% erreicht. Ein Jahr nach TB beträgt die Anzahl der auf die Kombinationstherapie von hATG und CSA ansprechenden Patienten 81% (Frickhofen, Heimpel et al. 2003). Es zeigte sich ein rascheres Ansprechen auf hATG, als es am UKJ eruiert werden konnte. Die Remissionsrate bei der letzten Nachuntersuchung 13 Monate nach TB der Patienten, welche am UKJ eine vergleichbare Therapie erhielten, beträgt

80,0%. Ein Ansprechen ist in der Studie von Frickhofen, Heimpel et al. definiert als eine PR vier Monate nach TB. Die PR ist charakterisiert durch eine Transfusionsabhängigkeit und den Anstieg der Werte einer Blutzelllinie über den Ausgangswert. Aufgrund der nahezu identischen Definition des Ansprechens beider Studien ist eine Vergleichbarkeit gegeben.

Das Hauptaugenmerk der Publikation von Teramura, Kimura et al. liegt auf der Betrachtung des therapeutischen Nutzens durch die Addition von G-CSF zur Kombinationstherapie mit hATG und CSA. In dieser prospektiven randomisierten Studie wurden 101 AA-Patienten betrachtet, welche mit hATG, CSA und ggf. G-CSF behandelt wurden. Die Ansprechraten auf die Behandlung bei den Patienten, welche zur beschriebenen Kombinationstherapie kein bzw. ein G-CSF-Präparat erhielten, sind drei Monate nach TB 47% bzw. 51%, sechs Monate nach TB 57% bzw. 77% und ein Jahr nach TB 76% bzw. 79%. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den am UKJ erhobenen Ansprechraten auf hATG. Am UKJ zeigte sich ein zeitlich verzögertes Ansprechen. Ansprechkriterien dieser japanischen Studie sind eine Transfusionsunabhängigkeit und das Nichterfüllen der Kriterien einer SAA (Teramura, Kimura et al. 2007). Diese Definition des Ansprechens ist mit der Definition in der vorliegenden Arbeit identisch.

Locasciulli, Oneto et al. beschreiben das Ansprechen von AA-Patienten auf die Erstlinientherapie in Form der iIST und HSZT. In dieser retrospektiven Studie wurde das Ansprechen von 695 AA-Patienten auf eine Behandlung mit hATG analysiert. Die Auswertung des Therapieerfolgs wurde für zwei separate Beobachtungszeiträume durchgeführt. Von 1991 bis 1996 lag ein Ansprechen von 69% und innerhalb der Jahre 1997 bis 2002 von 73% vor. Die alleinige Betrachtung der Therapieergebnisse der Patienten, die eine Kombinationstherapie aus hATG und CSA erhielten, ergab eine Erfolgsrate von 77%. Die Erhebung des Ansprechens erfolgte zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung. Somit beträgt der Nachbeobachtungszeitraum im Median 54,5 Monate. Bei verstorbenen Patienten erfolgte die Erhebung des Ansprechens zwölf Monate nach TB. Der Nachbeobachtungszeitraum ist somit sehr variabel. Ein direkter Vergleich der Ansprechraten beider Studien ist aufgrund dieser Unterschiede nicht möglich (Locasciulli, Oneto et al. 2007).

Es gibt lediglich zwei Studien, in denen rATG als Erstlinientherapeutikum bei der Behandlung der AA verwendet wurde vor. Die Ansprechraten dieser bereits oben

beschriebenen Studien liegen zwischen 33 bis 45% sechs Monate nach TB (Afable, Shaik et al. 2011; Halkes, Veelken et al. 2011) (siehe Tab. 14). Am UKJ konnte bei unvollständiger Datenlage kein Ansprechen auf rATG sechs Monate nach TB erhoben werden. Lediglich der Status bei der letzten Nachuntersuchung mit einem Ansprechen von 33% zeigt, dass das Erreichen dieser Ansprechrates im Verlauf erfolgte. Aufgrund der unvollständigen Datenerhebung sechs Monate nach TB lässt sich nur annehmen, dass ggf. auch ein verzögertes Ansprechen auf rATG am UKJ vorliegt.

Zusammenfassend stimmen die Ergebnisse der UKJ-Kohorte gut mit den Daten der Literatur überein. Diese Analyse zeigt, dass der in jüngster Zeit Leitlinien-gerecht umgestellte Therapiestandard der iIST am UKJ auch lokal zu besseren Ergebnissen führt.

6.1.4 Kosteneffektivität der ATG-Therapie

Ein wesentliches Argument für die Entscheidungsträger zur Finanzierung von Gesundheitsleistungen der gesetzlichen Krankenkassen ist die Kosteneffizienz der verordneten Therapie. Um die Frage der Kosteneffizienz der hATG-Therapie in Deutschland vor dem Hintergrund der kostspieligen Beschaffungskosten zu beantworten, wurde eine modellierte Kosten-Effizienz-Analyse vorgenommen. Die initial angestrebte Kosten-Effizienz-Analyse der Haus-eigenen Patienten wurde wegen der Inhomogenität der Kohorte und der eingeschränkten Fallzahl wieder verworfen.

Die zusätzlichen Kosten pro gewonnenes Lebensjahr, die für eine ATGAM[®]- im Vergleich zu einer Thymoglobulin[®]-Therapie aufzubringen sind, belaufen sich auf 11.033,80 €. Der entscheidende Aspekt der Kosten-Effektivitäts-Analyse ist die Definition des sog. WTP-Betrages, den eine Solidargemeinschaft- wie die gesetzliche Krankenversicherten- bereit ist, für ein durch die Intervention zusätzlich gewonnenes Lebensjahr zu zahlen. Ein solcher Betrag ist für das Gesundheitssystem der Bundesrepublik Deutschland nicht definiert. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit ein WTP-Betrag in Anlehnung an das britische Gesundheitssystem (NHS) festgesetzt. Im NHS liegt der Schwellenwert der WTP, welcher durch das NICE definiert ist zwischen 25000 und 35000€ (Shiroiwa, Sung et al. 2010). Die Mehrkosten der ATGAM[®]-Therapie pro gewonnenes Lebensjahr liegen somit deutlich unter dem Wert, den eine westliche Gesellschaft bereit ist für ein gewonnenes Lebensjahr zu

investieren. Aufgrund dieses Ergebnisses kann man die hATG-Therapie im Rahmen der Behandlung der sAA und vsAA als eine kosteneffektive Behandlungsmethode bezeichnen.

Die Stabilität der Kosten-Effektivitäts-Analyse hinsichtlich Preisschwankungen konnte mittels der Sensitivitätsanalyse bestätigt werden. Preisschwankungen sowohl des ATGAM[®] als auch des Thymoglobulin[®] um 20% beeinflussen die positiven Ergebnisse der Kosten-Effektivität nicht. In jedem Fall liegen die Mehrkosten pro gewonnenes Lebensjahr unterhalb der WTP (siehe Tab. 15).

Die in Anlehnung an die von Scheinberg, Nunez et al. publizierte randomisierte Studie modellierte Kosten-Effektivitäts-Analyse hat folgende Limitationen. Der Nachbeobachtungszeitraum des Gesamtkollektives der Patienten der Scheinberg-Studie liegt bei 28 Monaten. Der Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung der überlebenden Patienten erfolgte 30 Monate nach TB. Der Nachbeobachtungszeitraum ist kurz und somit können nur begrenzt Aussagen bezüglich des Langzeitüberlebensvorteils getroffen werden. Desweiteren umfassen die Patientenkohorten zu TB jeweils 60 Patienten. Von diesen waren nach sechs Monaten bei 58 Patienten der hATG-Kohorte und bei 51 Patienten der rATG-Kohorte Therapieergebnisse eruierbar. Der Überlebensvorteil, der durch die Therapie mittels des jeweiligen ATG-Präparates erreicht werden konnte, wurde anhand der zensierten Daten ermittelt. Es erfolgte die Zensierung der Patienten, welche eine HSZT als Zweitlinientherapie erhalten haben. Eine HSZT wurde bei fünf der mit hATG und bei vier der mit rATG behandelten Patienten durchgeführt. Somit umfasste die hATG-Kohorte letztlich 53 und die rATG-Kohorte 47 Patienten.

Weiterhin wurden in dieser Kosten-Effektivitäts-Analyse nur die Medikamentenkosten für die ATG-Präparate betrachtet. Weitere Kosten, wie für die Deckung des Krankenhausaufenthaltes oder Kosten, die für die Behandlung auftretender Nebenwirkungen anfallen, wurden nicht berücksichtigt. In der Studie von Scheinberg, Nunez et al. wurde ebenso wie in der Studie des UKJ ermittelt, dass die Therapie mit Thymoglobulin[®] mehr Toxizitäten zeigt als die Behandlung mit ATGAM[®]. Desweiteren sind in der Kohorte rATG aufgrund von geringeren Therapieansprechraten häufiger kostenintensive Zweitlinientherapien notwendig. Dies sind unberücksichtigte Zusatzkosten zu Lasten der Thymoglobulin[®]-Therapie. Die unbeachteten

Zusatzkosten, welche vermehrt die rATG-Kohorte betreffen, mindern somit die durch die ATGAM[®] aufzubringenden Mehrkosten.

Ein weiterer möglicher Kritikpunkt dieser Kosten-Effektivitäts-Analyse ist die mangelnde Betrachtung der zugewonnenen Lebensqualität. Die Lebensqualität wurde in der Studie „Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia“ nicht erfasst (Scheinberg, Nunez et al. 2011). In einer Publikation von Tengs wird aber dargelegt, dass der Zugewinn an Lebensqualität meist keinen Einfluss auf die Ergebnisse einer Kosten-Effektivitäts-Analyse bei onkologischen Krankheitsbildern hat und somit zu vernachlässigen ist (Tengs 2004).

Insgesamt konnte mittels dieser Kosten-Effektivitäts-Analyse die Hypothese gestützt werden, dass ATGAM[®] gegenüber Thymoglobulin[®] neben einer erhöhten Effektivität auch eine gesundheitsökonomische Effizienz aufweist.

6.1.5 Notwendigkeit der Umstrukturierung der ATG-Therapie

Der Paragraph 12(1) des Sozialgesetzbuchs V, das Wirtschaftlichkeitsgebot, besagt: „Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen.“

Mittels der retrospektiven Studie des UKJ, einer Vielzahl publizierter nationaler und internationaler Studien und der Kosten-Effektivitäts-Analyse konnte sowohl die Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit als auch die Notwendigkeit der Wiedereinführung des Medikamentes ATGAM[®] belegt werden. Die Bestätigung des größeren Therapieerfolges und der Kosteneffizienz trotz Mehrkosten der Behandlung der AA mit ATGAM[®] im Gegensatz zu Thymoglobulin[®] soll einen Anstoß zum Überdenken und zu der Verbesserung der bisherigen Therapiestrategie gegeben. Am UKJ werden seit dem Jahr 2012 AA-Patienten präferiert mit einer Kombinationstherapie von hATG, CSA und Prednisolon therapiert. Diese Umstellung des Behandlungspfades erfolgte aufgrund aktueller Studienergebnisse in Anlehnung an nationale und internationale Therapieleitlinien und aufgrund der gesetzlichen Verpflichtung,

den Patienten eine Therapie nach aktuellen Fachstandard zukommen zu lassen (§630a, Bürgerliches Gesetzbuch (BGB), sog. „Patientenrechtegesetz“).

Dennoch ist die Verordnung einer hATG im Rahmen der Behandlung der AA nicht ohne weiteres möglich. Zum einen ist wegen der Nichtverfügbarkeit der hATG-Präparate ein aufwendiger und kostenintensiver Import nötig. Zum anderen ist bei jedem einzelnen für die Behandlung in Frage kommenden AA-Patienten eine Beantragung der Kostenrückerstattung bei den Krankenkassen notwendig, die in Thüringen häufig negativ beschieden wird. Diese geht einher mit einer unnötigen Verzögerung des TB und somit ungünstigen Einfluss auf den Therapieerfolg (Atta, Dias et al. 2010). Um der Diskrepanz zwischen einerseits hochwertiger Therapieeffizienz und Kosteneffektivität des hATG und andererseits erschwelter Medikamentenbeschaffung, Einschränkungen bei der Kostenübernahme und *Off-Label-Use* entgegenzuwirken, ist eine Wiedereinführung des hATG in Deutschland erforderlich. Die Voraussetzung hierfür muss die pharmazeutische Industrie durch Beantragung der erneuten Zulassung und Markteinführung von hATG in Europa schaffen. Die Wiedereinführung von hATG ist für die Gewährleistung der bestmöglichen Therapie der AA für Patienten, die nicht für eine HSZT qualifiziert sind, essentiell.

6.2 Analyse der AA-Behandlung mit der HSZT

Die HSZT wird in der retrospektiven Datenanalyse des UKJ zum einen als Erstlinientherapie der AA-Behandlung und zum anderen als Zweitlinientherapie nach Nichtansprechen auf die iIST mit rATG beschrieben.

6.2.1 Analyse der HSZT als Erstlinientherapie

Im Folgenden wird die HSZT als Erstlinientherapie im Rahmen der AA-Behandlung betrachtet. Drei von vier der Patienten, denen eine HSZT zukam, waren jünger als 40 Jahre. Dies entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften (Schrezenmeier, Brümmendorf et al. 2012)(siehe Abb. 3). Mit zunehmendem Alter steigt die durch die Transplantation vermittelte Mortalität aufgrund der Konditionierung mit hoch dosiertem Cyclophosphamid. Daher ist die bei Patienten über 40 Jahren eine Erstlinientherapie mittels iIST empfohlen (Marsh, Ball et al. 2009).

Bei 75% der Patienten wurden mit dem Wachstumsfaktor G-CSF stimulierte periphere Blutstammzellen zur Transplantation genutzt. In lediglich 25% erfolgte eine Transplantation mit den Stammzellen des Knochenmarks. Eine umfassende Studie von Schrezenmeier, Passweg et al. zeigt, dass insbesondere bei Patienten die 20 Jahre und jünger sind bei der PBSZT häufiger chronische GvHR auftreten. Dies erhöht die Mortalität im Vergleich zur KMT signifikant (Schrezenmeier, Passweg et al. 2007). Diese Ergebnisse werden von Bacigalupo, Socié et al. bestätigt (Bacigalupo, Socié et al. 2012). Somit wird trotz der schnelleren Erholung der Anzahl der neutrophilen Granulozyten und der Thrombozyten und der früheren Rekonstitution des Immunsystems die KMT in der Leitlinie der AA empfohlen (Abrahamsen, Somme et al. 2005; Schrezenmeier, Passweg et al. 2007; Schrezenmeier, Brümmendorf et al. 2012). Am UKJ wurde trotz gegenteiliger Empfehlung ein Großteil der Patienten primär mittels PBSZT behandelt. Bei dreiviertel aller Patienten erfolgte eine Geschwisterspende und in lediglich einem Fall eine Fremdspende mit einem HLA-kompatiblen unverwandten Spender. Die HLA-kompatible Geschwisterspende ist einer Spende von einem HLA-kompatiblen Fremdspender vorzuziehen. Sie geht einher mit höheren Ansprechraten (Marsh, Ball et al. 2009).

In dieser retrospektiven Datenanalyse zeigte sich bei der letzten Nachuntersuchung eine CR bei allen vier Patienten. Somit beträgt das Gesamtansprechen 100%. Desweiteren wurde bei keinem Patienten eine akute GvHR diagnostiziert, aber bei 50% der Patienten entwickelte sich eine chronische GvHR. Studien zeigen eine Langzeitheilung in 75-90% der Fälle (Passweg, Socié et al. 1997; Bacigalupo, Brand et al. 2000; Locatelli, Bruno et al. 2000; Ades, Mary et al. 2004; Gupta, Ball et al. 2004; Kahl, Leisenring et al. 2005; Champlin, Perez et al. 2007; Myers and Davies 2009). Die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse übertreffen somit geringfügig die Literaturdaten. Hierbei ist aber auch die geringe Patientenzahl von vier betrachteten Patienten zu berücksichtigen. Das Auftreten einer akuten GvHR wird in 12-30% und das Vorkommen einer chronischen GvHR in 30-40% der Fälle beschrieben (Gupta, Ball et al. 2004). Die Rate der akuten GvHR liegt in dieser retrospektiven Patientenbetrachtung mit 0% weitaus unterhalb der in der Literatur beschriebenen. Die Rate der chronischen GvHR liegt mit 50% geringfügig über den in der internationalen Literatur beschriebenen Raten des Auftretens dieser chronischen Abstoßungsreaktion.

6.2.2 Analyse der HSZT als Zweitlinientherapie

Es folgt die Betrachtung der Patienten, die eine HSZT nach dem Therapieversagen einer primären iIST mit rATG erhielten. Es zeigt sich, dass zwei der sechs Patienten die eine HSZT als Zweitlinientherapie erhielten jünger als 40 Jahre waren. Desweiteren lag nur bei einem der Patienten eine Spende von einem HLA-identischen Geschwisterspender vor. Es erhielten fünf der Patienten ein Transplantat eines HLA-identischen Fremdspenders. Somit sind sie optimalen Voraussetzungen, die mit einem hohen Ansprechen assoziiert sind, nicht bei jedem der sechs Patienten gegeben. Dazu zählt zum einen ein Alter jünger als 40 Jahre und zum anderen das Vorhandensein eines HLA-identischen Geschwisterspenders (Marsh, Ball et al. 2009). Das fehlende Vorhandensein der optimalen Rahmenbedingungen einer HSZT kann ein Grund für den Verzicht auf die HSZT als Erstlinientherapie bei diesen sechs Patienten sein.

Desweiteren erfolgte bei jeweils drei Patienten eine KMT und eine PBSZT. Bei den Patienten, welche eine HSZT als Zweitlinientherapie erhalten haben, trat bei der Hälfte (50,0%) eine akute und bei einem der Patienten (16,7%) eine chronische GvHR auf. Bei den Patienten, die primär eine HSZT erhielten, zeigte sich bei 50,0% eine chronische GvHR und bei 0,0% eine akute GvHR. Ein möglicher Grund für dieses abweichende Nebenwirkungsprofil ist eventuell die häufigere Verwendung peripherer Stammzellen als Erstlinientherapeutikum, welche im Vergleich zu Knochenmarkstammzellen das Auftreten einer chronischen GvHR begünstigen. Dies bestätigt die von Schrezenmeier, Passweg et al. beschriebenen Ergebnisse (Schrezenmeier, Passweg et al. 2007). Eine weitere Erklärung für das insgesamt vermehrte Auftreten von Abstoßungsreaktionen bei Patienten, welches eine HSZT als Zweitlinientherapie nach einer iIST-Therapie mit ATG und CSA erhielten, ist möglicherweise die im Vorfeld durchgeführte iIST. Kobayashi, Yabe et al. beschrieben, dass eine vor der HSZT applizierte Kombinationstherapie aus ATG und CSA mit dem vermehrten Auftreten von Abstoßungsreaktionen einhergeht. Desweiteren ist bei der sekundären im Gegensatz zur primären HSZT die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit vermindert (Ades, Mary et al. 2004; Kobayashi, Yabe et al. 2006).

Trotz der zum Teil suboptimalen Rahmenbedingungen konnten bei der letzten Nachsorgeuntersuchung eine CR bei 66,7% der Patienten und eine PR bei 16,7% der Patienten beschrieben werden. Bei lediglich einem Patienten des Kollektivs zeigte sich zum

Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung kein Ansprechen auf die HSZT. Der Remissionsstatus bei der letzten Nachsorgeuntersuchung weist somit ein Therapieansprechen von 80%, welches den in der internationalen Literatur beschriebenen Ergebnissen entspricht, auf (Passweg, Socie et al. 1997; Bacigalupo, Brand et al. 2000; Locatelli, Bruno et al. 2000; Ades, Mary et al. 2004; Gupta, Ball et al. 2004; Kahl, Leisenring et al. 2005; Champlin, Perez et al. 2007; Myers and Davies 2009).

Zusammenfassend weist die primäre HSZT im Rahmen der AA-Behandlung am UKJ den größten Therapieerfolg mit einem Gesamtansprechen von 100,0% auf. Das Gesamtansprechen der HSZT im Rahmen der Zweitlinientherapie von 80,0% entspricht der Ansprechrate auf die hATG-Therapie zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung. Diese Ergebnisse unterstreichen die Empfehlungen der Leitlinie, dass jedem AA-Patienten, welcher für eine HSZT geeignet ist, eine primäre HSZT zukommen sollte (Schrezenmeier, Brümmendorf et al. 2012).

6.3 Analyse der AA-Behandlung mit eIST und supportiver Therapie

Am UKJ erfolgte bei 14 Patienten eine eIST oder eine supportive Therapie der AA. Das Alter dieser Patientenkohorte ist mit im Median mit 71 Jahren wesentlich höher als das mediane Alter der anderen AA-Patienten. Das Alter ist ein Faktor, der wesentlich die Auswahl der Therapiestrategie beeinflusst. Die HSZT ist für Patienten jünger als 40 Jahre empfohlen. Bei der vsAA ist die Indikation der HSZT eine individuelle Entscheidung und in Abhängigkeit vom klinischen Gesamtbild zu stellen. Bei Patienten, die älter als 40 Jahre sind und eine sAA oder vsAA haben ist laut Leitlinie die iIST mittels ATG empfohlen (Schrezenmeier, Brümmendorf et al. 2012). Dennoch ist zu beachten, dass mit höherem Alter die akuten und verzögerten toxischen Reaktionen auf die ATG-Präparate zunehmen. Eine insbesondere häufig bei alten Menschen tödlich verlaufende Nebenwirkung der ATG-Präparate ist die Infektion (Tichelli, Socie et al. 1999). Bei allen Patienten und insbesondere bei denen, die älter als 60 Jahre sind, ist vor dem TB mit ATG eine umfassendere medizinische Beurteilung notwendig. Bei älteren und komorbiden Patienten erfolgt die Therapieeinleitung zurückhaltender. Komorbiditäten, wie die im Rahmen der AA auftretenden Infektionen, waren bei einigen der Patienten wegen der oben aufgeführten Risiken der Grund für einen Verzicht auf die Einleitung der ATG-Therapie.

Bei neun Patienten der Kohorte „AA+eIST/supportive Therapie“ wurde eine nsAA diagnostiziert. Bei dieser milden ist nach Leitlinie keine ATG-Therapie empfohlen. Eine HSZT ist bei der nsAA nicht indiziert (Schrezenmeier, Brümmendorf et al. 2012). Bei der nsAA kommt einem hohem Risiko aufgrund der erhöhten Komplikationsrate ein vergleichbar geringer Nutzen entgegen.

Die detaillierte Analyse der Krankenakte bezüglich der Gründe, warum eine ATG-Therapie nicht eingeleitet wurde, ergab folgende Kausuistiken:

Bei dem Patienten ID-Nr. 21 erfolgte die Planung der ATG-Therapie. Bevor diese erfolgen konnte verstarb der Patient an einer kardiopulmonalen Insuffizienz.

Für den Patienten ID-Nr. 24 ist eine hATG-Therapie geplant. Der Antrag auf Kostenübernahme der ATG-Therapie ist genehmigt. Desweiteren verfügt der Patient über einen HLA-identen Geschwisterspender. Aufgrund eines IgA-Mangels bei Nachweis von IgA-Antikörper kommt es bei der Transfusion von Blutprodukten bei diesem Patienten zu schweren anaphylaktischen Reaktionen. Durch diese Komplikation verzögert sich die Therapieeinleitung.

Bei Patient ID-Nr. 25 konnte mittels eIST mit CSA eine CR erreicht werden. Da dieser Therapieerfolg konstant ist, besteht keine Indikation zu einer iIST oder HSZT.

Der Patient ID-Nr. 26 hat zum Zeitpunkt der ED das fortgeschrittene Lebensalter von 75 Jahren. Er stellte sich bei einer infektiösen Komplikation der AA vor. Leitlinien-gerecht wurde auf eine iIST verzichtet. Die Weiterbehandlung erfolgte extern.

Bei dem Patienten ID-Nr. 27 wurde die nsAA mit 72 Jahren diagnostiziert. Zeitnah erfolgte der TB mit einer eIST, durch welche keine Transfusionsunabhängigkeit erzielt werden konnte. Eine nachfolgende diagnostische Untersuchung zeigte eine klonale Evolution zu einem MDS, so dass die Diagnose nsAA zu einem hMDS revidiert werden musste.

Der Patient ID-Nr. 28 hat eine nsAA im jungen Alter von 20 Jahren. Seit dem Diagnosezeitpunkt erhält der Patient eine eIST, unter deren Applikation eine

Transfusionsfreiheit erzielt werden kann. Leitlinien-gerecht erfolgte keine Therapieintensivierung.

Patient ID-Nr. 36 und Patient ID-Nr. 37 stellten sich mit schweren Infektionen bei ausgeprägter AA vor. Bei Therapie-refraktären Infektionen verstarben beide Patienten ohne die Möglichkeit, die AA mit einer IST zu behandeln.

Bei Patient ID-Nr. 41 und 42 wurde bei einem Alter von mehr als 70 Jahre und signifikanten Komorbiditäten eine eIST durchgeführt.

Zusammenfassend wurden in dieser Patientenkohorte Leitlinien-gerechte Therapieentscheidungen getroffen. Bei vier der Patienten trat als Nebenwirkung des CSA eine Nierenfunktionstörung auf. Nephrotoxizität wurde lediglich bei den mit CSA therapierten Patienten beobachtet. Das Risiko der nephrotoxischen Wirkungen ist bei älteren Menschen erhöht. Daher soll eine strenge Indikationsstellung erfolgen. Vier Patienten sprachen auf die Therapie an. Jeweils zwei Patienten erreichten eine CR oder eine PR auf. Bei der gesonderten Betrachtung der mit CSA behandelten AA-Patienten zeigt sich ein Therapieansprechen bei vier (44,4%) der neun Patienten. Diese Rate des Therapieansprechens ist wesentlich geringer, als das am UKJ eruierte Ansprechen auf die HSZT (100,0%) und Therapie mittels hATG (80,0%). Das Ansprechen auf rATG mit 33,3% ist geringer, als das Ansprechen auf CSA in der Monotherapie. Marsh, Schrezenmeier et al. veröffentlichten eine Ansprechrate auf die CSA-Monotherapie von 46% (Marsh, Schrezenmeier et al. 1999). Diese Ansprechrate stimmt mit den am UKJ erhobenen Daten gut überein. Kein Patient der eine Prednisolon-Monotherapie erhielt, zeigte ein Therapieansprechen. Bei der IST mittels CSA handelt es sich um eine Therapie mit kurativem therapeutischen Ansatz. Sie ist somit weitaus effizienter als die supportive Therapie. Dennoch ist die therapeutische Erfolgsrate der iIST mit hATG und HSZT um ein Vielfaches höher. Daher sollte die Indikationsstellung sorgfältig und Leitlinien-gerecht erfolgen, um keinen Patienten die effektivste Therapie vorzuenthalten.

6.4 Analyse der Behandlung des hMDS

In der retrospektiven Studie des UKJ erfolgt die Beobachtung von fünf Patienten mit einem hMDS denen eine IST zukam. Ein Patient erhielt eine Kombinationstherapie von rATG, CSA und Prednisolon und vier weitere eine eIST. Lediglich der Patient, der eine iIST erhielt zeigte,

zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung eine CR. Die hMDS-Patienten, welche mit CSA und/oder Prednisolon behandelt wurden, sprachen nicht auf die Therapie an.

Eine Studie von Passweg, Giagounidis et al. zeigte, dass mittels einer iIST eine höheres Therapieansprechen bei den MDS-Patienten erzielt werden kann, als mit der alleinigen supportiven Therapie. In dieser Studie wurde ein Therapieansprechen von 29% auf die iIST und von 9% auf die supportive Therapie erreicht (Passweg, Giagounidis et al. 2011). Shimamoto, Tohyama et al. veröffentlichten ein Ansprechen auf die CSA-Monotherapie in Form einer Verbesserung der Blutbildwerte von 60,0% (Shimamoto, Tohyama et al. 2003).

Da am UKJ lediglich ein mit ATG behandelter hMDS-Patient eruiert werden konnte, ist eine vergleichende Analyse nicht möglich. Die beiden oben aufgeführten Studien untersuchten ein nicht auf das hMDS beschränktes Kollektiv von MDS-Patienten. Am UKJ erfolgte lediglich die Therapiebeurteilung von Patienten mit einer gesonderten Form des MDS, dem hMDS (Shimamoto, Tohyama et al. 2003; Passweg, Giagounidis et al. 2011).

6.5 Kritische Wertung und Schlussfolgerung

Grundlage dieser Arbeit ist eine retrospektive Patientenanalyse. Es erfolgte die Betrachtung von Patienten, bei denen ein seltenes Krankheitsbild, das immunogene Knochenmarkversagen, diagnostiziert wurde. Eine retrospektive Datenanalyse geht mit Einschränkungen einher. Ein Nachteil der retrospektiven Studie gegenüber der prospektiven Studie ist, dass man auf eine im Vorfeld getätigte Dokumentation zurückgreifen muss. Diese ist, wie es auch in dieser Studie der Fall ist, häufig lückenhaft. Daher konnte keine vollständige Erhebung der zu betrachtenden Parameter erfolgen und die Anzahl der Daten und somit auch ihre Aussagekraft ist verringert. Bspw. sind die Daten zur Beschreibung des Therapieansprechens zu den definierten Zeiträumen drei, sechs und neun Monaten nach TB unvollständig. Es gelang lediglich die Erhebung eines vollständigen Datensatzes zur Charakteristik des Remissionsstatus zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung. Diese Daten sind hinsichtlich der Vergleichbarkeit und Wertigkeit gemindert, da sie zu stark variierenden Zeitpunkten erhoben wurden. Ein weiterer Nachteil einer retrospektiven Studie ist, dass die Patienten nach keinem festgelegten Therapieschema behandelt wurden, sondern voneinander abweichende individuelle Therapieformen erhielten. Diese Heterogenität betrifft

insbesondere die Dosierung und Applikationsdauer der einzelnen Medikamente. Folglich ist dadurch die Vergleichbarkeit und Ermittlung von Korrelationen nur eingeschränkt möglich.

Da lediglich die am UKJ behandelten Patienten mit einem immunogenen Knochenmarkversagen in diese Studie eingeschlossen wurden, ist das Gesamtkollektiv mit 38 Patienten klein. Diese Patientenzahl schränkt eine statistische Auswertung der Studienergebnisse stark ein. Da das Gesamtkollektiv von 38 Patienten anhand bestimmter Merkmale auf vier Kohorten verteilt wurde, ist die Anzahl der Patienten einzelner Kohorten sehr gering. Somit ist es nicht möglich, die am UKJ erhobenen Ergebnisse als valide Stichprobe für die Gesamtpopulation aller AA-Patienten zu betrachten. Aufgrund dieser im Vorfeld abschätzbaren geringen Patientenanzahl war es das Hauptziel dieser Arbeit, einen Überblick über den Behandlungserfolg des immunogenen Knochenmarkversagens am UKJ zu geben und mit der Datenlage aus der Literatur zu vergleichen.

Der Patientenerhebungs- und Beobachtungszeitraum reicht von November 1988 bis April 2012 und ist somit mit 23,5 Jahren sehr groß. Innerhalb dieses Zeitraums entwickelte sich die medizinische Versorgung fortschrittlich. Dieser natürliche Fortschritt wurde in dieser Studie unvermeidbar in die Beurteilung des Behandlungserfolges der verschiedenen Therapiestrategien einbezogen und hat ggf. die Ergebnisse über die Zeit positiv beeinflusst. Zu diesen Fortschritten zählen u.a. eine verbesserte supportive Therapie und erhöhte Hygienestandards in den medizinischen Einrichtungen.

Mittels dieser am UKJ erhobenen Daten konnte eine Überlegenheit des hATG-Präparates ATGAM[®] gegenüber dem rATG-Präparat Thymoglobulin[®] bestätigt werden. Von weiterem Interesse ist, ob die Dosierung der ATG-Präparate, wie von Scheinberg, Nunez et al. angedeutet, einen Einfluss auf das Therapieansprechen haben (Scheinberg, Nunez et al. 2011). Das Intervall zwischen iIST und letzter Nachuntersuchung der mit ATG behandelten AA-Patienten ist meist nicht ausreichend, um den Langzeittherapieeffekt zu beurteilen. Die AA ist ein Krankheitsbild, welches u.a. einen Inzidenzgipfel zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr hat. Somit ist der Langzeiteffekt der applizierten Therapie von großer Bedeutung (Engelhardt, Euken et al. 2008). Aufgrund der relativ kurzen Nachbeobachtungszeit der AA-Patienten, welche eine iIST erhielten, konnten Langzeitkomplikationen in der Studie des UKJ nicht ausreichend eruiert werden. Eine Untersuchung der auftretenden Komplikationen im Verlauf

und deren Einfluss auf den Krankheitsprogress, die Lebensqualität und das Langzeitüberleben sind erstrebenswert. Von besonderem Interesse sind hierbei die klonalen Evolutionen. Auch die Therapiemöglichkeiten dieser sind von großer Bedeutung.

Übereinstimmend mit der Literatur waren die Therapieergebnisse der hoch-selektionierten AA-Kohorte, welche mit HSZT behandelt wurde, ausgezeichnet. Sowohl das Therapieansprechen als auch das fehlende Auftreten klonaler Evolution in den Jahren nach Therapie sind von Vorteil. Gegenwärtige Studien prüfen, ob eine HSZT mit dosisreduzierter Konditionierungstherapie auch bei älteren Patienten zunehmend durchgeführt werden kann.

Eine erweiterte Kosten-Effektivitäts-Analyse kann die Notwendigkeit der Wiedereinführung des hATG bestätigen. In einer solchen Analyse sollen die durch die rATG entstehenden Mehrkosten einfließen. Aufgrund des geringeren Therapieansprechens auf rATG als auf hATG sind häufiger kostenintensive Zweittherapien indiziert. Die Krankenhausverweildauer von Therapieversagern ist häufig erhöht. Mit Hilfe der Studie von Scheinberg, Nunez et al. und der am UKJ erhobenen Studie konnte gezeigt werden, dass die Rate behandlungspflichtiger Nebenwirkungen unter rATG deutlich höher ist. Ein Einfließen dieser gesamten Mehrkosten hat eine Verschiebung der Kosten-Effektivitäts-Analyse zu Gunsten des hATG zur Folge. Gegenwärtig wird diese Analyse gemeinsam mit dem europäischen Register (EBMT) am UKJ geplant.

7. Literaturverzeichnis

- Abrahamsen, I. W., S. Somme, et al. (2005). "Immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation: the impact of stem cell source and graft-versus-host disease." *Haematologica* 90(1): 86-93.
- Ades, L., J. Y. Mary, et al. (2004). "Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia." *Blood* 103(7): 2490-7.
- Afable, M. G., 2nd, M. Shaik, et al. (2011). "Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia." *Haematologica* 96(9): 1269-75.
- Afable, M. G., 2nd, R. V. Tiu, et al. "Clonal evolution in aplastic anemia." *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011: 90-5.
- Arastéh, K., H.-W. Baenkler, et al. (2009). *Innere Medizin*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- Atoyebi, W., L. Bywater, et al. (2002). "Treatment of myelodysplasia with oral cyclosporin." *Clin Lab Haematol* 24(4): 211-4.
- Atta, E. H., D. S. Dias, et al. (2010). "Comparison between horse and rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment for patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study." *Ann Hematol* 89(9): 851-9.
- Aumüller, G., G. Aust, et al. (2007). *Anatomie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- Bacigalupo, A., R. Brand, et al. (2000). "Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy--The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience." *Semin Hematol* 37(1): 69-80.
- Bacigalupo, A., G. Socie, et al. (2012). "Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups." *Haematologica* 97(8): 1142-8.
- Brennan, D. C., K. Flavin, et al. (1999). "A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients." *Transplantation* 67(7): 1011-8.
- Broliden, P. A., I. M. Dahl, et al. (2006). "Antithymocyte globulin and cyclosporine A as combination therapy for low-risk non-sideroblastic myelodysplastic syndromes." *Haematologica* 91(5): 667-70.
- Calado, R. T. (2011). "Immunologic aspects of hypoplastic myelodysplastic syndrome." *Semin Oncol* 38(5): 667-72.

- Calado, R. T. and N. S. Young (2009). "Telomere diseases." *N Engl J Med* 361(24): 2353-65.
- Champlin, R. E., W. S. Perez, et al. (2007). "Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens." *Blood* 109(10): 4582-5.
- Christmas, S. E., C. T. de la Mata Espinosa, et al. (2006). "Levels of expression of complement regulatory proteins CD46, CD55 and CD59 on resting and activated human peripheral blood leucocytes." *Immunology* 119(4): 522-8.
- Di Bona, E., F. Rodeghiero, et al. (1999). "Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO)." *Br J Haematol* 107(2): 330-4.
- Dufour, C., E. Ferretti, et al. (2009). "Changes in cytokine profile pre- and post-immunosuppression in acquired aplastic anemia." *Haematologica* 94(12): 1743-7.
- Ehrlich, P. (1888). "Über einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks." *Charité-Annalen* 13: 300-9.
- Engelhardt, D., J. Euker, et al. (2008). *Facharzt Hämatologie und Onkologie*. München, Elsevier Urban & Fischer.
- Feng, X., S. Kajigaya, et al. (2008). "Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺ regulatory T cells in vitro." *Blood* 111(7): 3675-83.
- Fozza, C., S. Contini, et al. (2009). "Patients with myelodysplastic syndromes display several T-cell expansions, which are mostly polyclonal in the CD4⁺ subset and oligoclonal in the CD8⁺ subset." *Exp Hematol* 37(8): 947-55.
- Frickhofen, N., H. Heimpel, et al. (2003). "Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia." *Blood* 101(4): 1236-42.
- Frickhofen, N., J. P. Kaltwasser, et al. (1991). "Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group." *N Engl J Med* 324(19): 1297-304.
- Gaber, A. O., M. R. First, et al. (1998). "Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation." *Transplantation* 66(1): 29-37.

- Gaber, A. O., A. P. Monaco, et al. (2010). "Rabbit antithymocyte globulin (thymoglobulin): 25 years and new frontiers in solid organ transplantation and haematology." *Drugs* 70(6): 691-732.
- Gupta, V., S. E. Ball, et al. (2004). "Favorable effect on acute and chronic graft-versus-host disease with cyclophosphamide and in vivo anti-CD52 monoclonal antibodies for marrow transplantation from HLA-identical sibling donors for acquired aplastic anemia." *Biol Blood Marrow Transplant* 10(12): 867-76.
- Halkes, C. J., H. Veelken, et al. (2011). "Horse versus rabbit antithymocyte globulin in aplastic anemia." *N Engl J Med* 365(19): 1842-3; author reply 1843-4.
- Heublein, S., F. Wehner, et al. "Modelling cost effectiveness of horse antithymocyte globulin for treating severe aplastic anaemia in Germany." *Ann Hematol* 92(6): 825-30.
- Jaime-Perez, J. C., G. J. Ruiz-Arguelles, et al. (2005). "Haematopoietic stem cell transplantation to treat aplastic anaemia." *Expert Opin Biol Ther* 5(5): 617-26.
- Kahl, C., W. Leisenring, et al. (2005). "Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: a long-term follow-up." *Br J Haematol* 130(5): 747-51.
- Kobayashi, R., H. Yabe, et al. (2006). "Preceding immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and ciclosporin increases the incidence of graft rejection in children with aplastic anaemia who underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings." *Br J Haematol* 135(5): 693-6.
- Locasciulli, A., R. Oneto, et al. (2007). "Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)." *Haematologica* 92(1): 11-8.
- Locatelli, F., B. Bruno, et al. (2000). "Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomized trial." *Blood* 96(5): 1690-7.
- Maciejewski, J. P., C. Selleri, et al. (1995). "Increased expression of Fas antigen on bone marrow CD34+ cells of patients with aplastic anaemia." *Br J Haematol* 91(1): 245-52.
- Malcovati, L., R. P. de Latour, et al. (2010). "Aplastic anemia & MDS International Foundation (AA&MDSIF): Bone Marrow Failure Disease Scientific Symposium 2010." *Leuk Res* 35(3): 291-4.

- Marsh, J., H. Schrezenmeier, et al. (1999). "Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party." *Blood* 93(7): 2191-5.
- Marsh, J., G. Socie, et al. (2011). "Prospective phase 2 pilot study for rabbit antithymocyte globulin with ciclosporin for patients with acquired aplastic anemia and matched pair analysis with patients treated with horse ATG and ciclosporin." *Bone Marrow Transplant* 46: 30.
- Marsh, J. C., A. Bacigalupo, et al. (2012). "Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party." *Blood* 119(23): 5391-6.
- Marsh, J. C., S. E. Ball, et al. (2009). "Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia." *Br J Haematol* 147(1): 43-70.
- Mathe, G., J. L. Amiel, et al. (1970). "Bone marrow graft in man after conditioning by antilymphocytic serum." *Br Med J* 2(5702): 131-6.
- Mönich, T. M. (2004). Wirkmechanismen von Antithymozytenglobulin: Untersuchung an hämatopoetischen Zellen und Patienten mit hämatopoetischer Insuffizienz [Dissertation]. Berlin, Charité-Universitätsmedizin Berlin.
- Montane, E., L. Ibanez, et al. (2008). "Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study." *Haematologica* 93(4): 518-23.
- Myers, K. C. and S. M. Davies (2009). "Hematopoietic stem cell transplantation for bone marrow failure syndromes in children." *Biol Blood Marrow Transplant* 15(3): 279-92.
- Nicholson-Weller, A., J. P. March, et al. (1983). "Affected erythrocytes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria are deficient in the complement regulatory protein, decay accelerating factor." *Proc Natl Acad Sci U S A* 80(16): 5066-70.
- Passweg, J. R., A. A. Giagounidis, et al. (2011). "Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99." *J Clin Oncol* 29(3): 303-9.
- Passweg, J. R. and J. C. Marsh (2010). "Aplastic anemia: first-line treatment by immunosuppression and sibling marrow transplantation." *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010: 36-42.

- Passweg, J. R., G. Socie, et al. (1997). "Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved?" *Blood* 90(2): 858-64.
- Risitano, A. M. (2010). "Immunosuppressive therapies in the management of immune-mediated marrow failures in adults: where we stand and where we are going." *Br J Haematol* 152(2): 127-40.
- Risitano, A. M. and B. Rotoli (2008). "Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathophysiology, natural history and treatment options in the era of biological agents." *Biologics* 2(2): 205-22.
- Risitano, A. M., C. Selleri, et al. (2010). "Alemtuzumab is safe and effective as immunosuppressive treatment for aplastic anaemia and single-lineage marrow failure: a pilot study and a survey from the EBMT WPSAA." *Br J Haematol* 148(5): 791-6.
- Rollison, D. E., N. Howlader, et al. (2008). "Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs." *Blood* 112(1): 45-52.
- Rosenfeld, S., D. Follmann, et al. (2003). "Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome." *JAMA* 289(9): 1130-5.
- Sauntharajah, Y., R. Nakamura, et al. (2002). "HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome." *Blood* 100(5): 1570-4.
- Scheinberg, P., S. H. Fischer, et al. (2007). "Distinct EBV and CMV reactivation patterns following antibody-based immunosuppressive regimens in patients with severe aplastic anemia." *Blood* 109(8): 3219-24.
- Scheinberg, P., O. Nunez, et al. (2011). "Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia." *N Engl J Med* 365(5): 430-8.
- Scheinberg, P., O. Nunez, et al. (2006). "Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil." *Br J Haematol* 133(6): 606-11.
- Scheinberg, P., O. Nunez, et al. (2006). "Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia." *Br J Haematol* 133(6): 622-7.
- Schrezenmeier, H., T. Brümmendorf, et al. (2012). "Aplastische Anämie - Diagnostik und Therapie der erworbenen Aplastischen Anämie

", from <http://www.dgho.de/gesellschaft>.

Schrezenmeier, H., T. Brümmendorf, et al. (2012). "Aplastische Anämie - Zulassungsstatus von Medikamenten

", from <http://www.dgho.de/gesellschaft>.

Schrezenmeier, H., J. R. Passweg, et al. (2007). "Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia." *Blood* 110(4): 1397-400.

Serefhanoglu, S., Y. Buyukasik, et al. (2011). "A comparison of Jurkat cell-reactive anti-T lymphocyte globulin and fetal anti-thymocyte globulin preparations in the treatment of aplastic anemia." *Med Princ Pract* 20(4): 341-4.

Shimamoto, T., K. Tohyama, et al. (2003). "Cyclosporin A therapy for patients with myelodysplastic syndrome: multicenter pilot studies in Japan." *Leuk Res* 27(9): 783-8.

Shiroiwa, T., Y. K. Sung, et al. (2010). "International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness?" *Health Econ* 19(4): 422-37.

Sloand, E. M., C. O. Wu, et al. (2008). "Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy." *J Clin Oncol* 26(15): 2505-11.

Speck, B., A. Gratwohl, et al. (1981). "Treatment of severe aplastic anaemia with antilymphocyte globulin or bone-marrow transplantation." *Br Med J (Clin Res Ed)* 282(6267): 860-3.

Stifter, G., S. Heiss, et al. (2005). "Over-expression of tumor necrosis factor-alpha in bone marrow biopsies from patients with myelodysplastic syndromes: relationship to anemia and prognosis." *Eur J Haematol* 75(6): 485-91.

Swerdlow, S. H., E. Campo, et al. (2008). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition*. Geneva, WHO Press.

Tefferi, A. and J. W. Vardiman (2009). "Myelodysplastic syndromes." *N Engl J Med* 361(19): 1872-85.

Tengs, T. O. (2004). "Cost-effectiveness versus cost-utility analysis of interventions for cancer: does adjusting for health-related quality of life really matter?" *Value Health* 7(1): 70-8.

- Teramura, M., A. Kimura, et al. (2007). "Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan." *Blood* 110(6): 1756-61.
- Tichelli, A., A. Gratwohl, et al. (1994). "Late clonal complications in severe aplastic anemia." *Leuk Lymphoma* 12(3-4): 167-75.
- Tichelli, A., A. Gratwohl, et al. (1988). "Late haematological complications in severe aplastic anaemia." *Br J Haematol* 69(3): 413-8.
- Tichelli, A., H. Schrezenmeier, et al. (2011). "A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation." *Blood* 117(17): 4434-41.
- Tichelli, A., G. Socie, et al. (1999). "Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party." *Ann Intern Med* 130(3): 193-201.
- Tisdale, J. F., D. E. Dunn, et al. (2000). "High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anaemia: a randomised trial." *Lancet* 356(9241): 1554-9.
- Vaquez, M. and C. Aubertin (1904). "L'anémie pernicieuse d'après les conceptions actuelles." *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 21(288-97).
- Verhoef, G. E., P. De Schouwer, et al. (1992). "Measurement of serum cytokine levels in patients with myelodysplastic syndromes." *Leukemia* 6(12): 1268-72.
- Warlick, E. D., A. Cioc, et al. (2009). "Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes: importance of pretransplant disease burden." *Biol Blood Marrow Transplant* 15(1): 30-8.
- Yazji, S., F. J. Giles, et al. (2003). "Antithymocyte globulin (ATG)-based therapy in patients with myelodysplastic syndromes." *Leukemia* 17(11): 2101-6.
- Young, N. S. (2002). "Acquired aplastic anemia." *Ann Intern Med* 136(7): 534-46.
- Young, N. S., R. T. Calado, et al. (2006). "Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia." *Blood* 108(8): 2509-19.
- Zang, D. Y., R. G. Goodwin, et al. (2001). "Expression of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, Apo2L, and its receptors in myelodysplastic syndrome: effects on in vitro hemopoiesis." *Blood* 98(10): 3058-65.

- Zheng, Y., Y. Liu, et al. (2006). "Immunosuppressive therapy for acquired severe aplastic anemia (SAA): a prospective comparison of four different regimens." *Exp Hematol* 34(7): 826-31.
- Zoumbos, N. C., P. Gascon, et al. (1985). "Circulating activated suppressor T lymphocytes in aplastic anemia." *N Engl J Med* 312(5): 257-65.

8. Anhang

8.1 Publikation: „Modelling cost effectiveness of horse antithymocyte globulin for treating severe aplastic anaemia in Germany” von Heublein, Wehner et al.

Ann Hematol
DOI 10.1007/s00277-013-1688-2

ORIGINAL ARTICLE

Modelling cost effectiveness of horse antithymocyte globulin for treating severe aplastic anaemia in Germany

Steffen Heublein · Franziska Wehner · Britta Höchsmann ·
Andreas Hochhaus · Michael Hartmann · Paul La Rosée

Received: 25 September 2012 / Accepted: 24 January 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Abstract Acquired severe aplastic anaemia (AA) is a serious condition caused by immune-triggered bone marrow failure. For patients not eligible for bone marrow transplantation, treatment of choice is immunosuppression by a combined treatment with antithymocyte globulin (ATG) and cyclosporine. The debate on treatment optimization in AA is focused on conflicting data regarding ATG preparations from horse (h-ATG) versus rabbit (r-ATG), recently favouring h-ATG. H-ATG has been withdrawn from the European market in 2007. Reimbursement for imported preparations from outside Europe is frequently denied in negotiations with statutory health insurance companies. This raises the question of whether h-ATG is cost effective and a sensible investment with regard to healthcare budgets as well as patient health. We modelled the cost effectiveness of r-ATG versus h-ATG based on a recent randomized trial and cost data provided by the

hospital pharmacy of Jena University Hospital. We calculated the amount of life years gained and the average incremental costs per life year gained when comparing h-ATG and r-ATG. Our calculations revealed average incremental costs per life year gained of €11,033.80 for the examined patient population treated with h-ATG when compared to r-ATG. Assuming a cost effectiveness threshold of €25,000–35,000 per life year gained, our calculations demonstrate cost effectiveness of h-ATG as compared to r-ATG.

Keywords Economics · h-ATG · r-ATG · Aplastic anaemia

Introduction

Aplastic anaemia (AA) is a severe disease that can be fatal if not diagnosed and treated properly. It is defined as pancytopenia with reduced bone marrow cellularity. AA is graded according to the severity of cytopenia in the respective hematopoietic lineages with neutrophils <0.5 per nanolitre, platelets <20 per nanolitre, and reticulocytes <20 per nanolitre defining severe AA (SAA) (two of three criteria required). Neutrophils <0.2 per nanolitre plus criteria of SAA define very severe AA (vSAA) [1].

The cure for SAA and vSAA was successfully accomplished by bone marrow transplantation (BMT) in the 1970s [2]. The observation of autologous hematopoietic recovery in patients after allogeneic BMT led to the discovery that response was most likely due to the immunosuppressive activity of antithymocyte globulin (ATG) which was used as conditioning regimen [3]. Today, both treatment options are able to provide excellent survival results when following established guidelines [1, 4–6]. HLA-identical sibling donor transplantation is currently recommended as first-line treatment for SAA and vSAA in patients younger than 40 years [6, 7]. When a matched sibling donor is not available,

S. Heublein
Center for Sepsis Control and Care, Universitätsklinikum Jena,
Jena, Germany

S. Heublein · M. Hartmann
Apotheke des Universitätsklinikums Jena, Jena, Germany

F. Wehner · A. Hochhaus · P. La Rosée
Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie,
Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena,
Jena, Germany

B. Höchsmann
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen,
Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik,
Universität Ulm, Ulm, Germany

S. Heublein (✉)
Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum,
Sepsis und Sepsisfolgen/Center for Sepsis Control and Care,
Universitätsklinikum Jena, Erlanger Allee 101,
07747 Jena, Germany
e-mail: steffen.heublein@med.uni-jena.de

immunosuppressive therapy (IST) should be initiated without delay due to potentially adverse impact on outcome of delayed start of treatment [6]. IST is the recommended first-line treatment for patients who do not have an HLA-identical family donor. Additionally, most healthcare providers offer BMT only to patients below the age of 50 and highly selected patients older than 50 [5–8].

Two ATG preparations for IST are currently in use: the historically first used preparation from horse (h-ATG) and the later approved preparation from rabbit (r-ATG). Standard therapy includes the combination with cyclosporine A as this considerably improves event-free survival and response rate [1, 9]. When comparing the outcome of both preparations, a literature search revealed several studies that suggest a superiority of h-ATG over r-ATG with respect to response, survival, and death rates [10–12]. Other studies suggest similar efficacy of both preparations [13, 14]. One study looked at h-ATG and r-ATG as part of the preparative regimen of sibling donor BMT and found superiority of r-ATG [15]. These studies were conducted retrospectively and/or with small patient numbers. Thus, their evidence level is only modest [6].

A recent randomized prospective trial by Scheinberg et al. [16] compared the efficacy of r-ATG (Thymoglobulin®, Sanofi, Paris, France) and h-ATG (ATGAM®, Pfizer, New York, USA) for treating SAA, and included a patient cohort of 120 patients, thus providing best available evidence. This study clearly demonstrated the superiority of ATGAM® over Thymoglobulin® with a 20 % improved overall survival, thereby confirming suggestions derived from former studies [10–12].

Despite their evident superiority, neither ATGAM® nor any other h-ATG products are readily available or approved in Germany. The supply of the previously available h-ATG product (Lymphoglobulin®, back then distributed by Genzyme BV, Naarden, The Netherlands, which is today part of Sanofi) was withdrawn from the European market in 2007. According to personal communication with Sanofi, h-ATG was withdrawn from the market for manufacturing reasons (batch variability). Due to the efficacy in second-line SAA therapy, missing alternatives and in best faith that r-ATG has equal activity in front-line SAA treatment, r-ATG became standard of care in Europe.

Although the withdrawal was due to non-health-related reasons, h-ATG products have not been readmitted and still have to be imported for patients in Germany. Therefore, using them for the treatment of SAA/vSAA is off-label and not covered by the German disease-related groups (DRG) based reimbursement system. In the German DRG system, the costs for r-ATG are reimbursed as “additional charges” (Zusatzentgelt), i.e. independently of the underlying DRG. The German DRG system currently defines no “additional charges” for h-ATG so that costs imparted by use of h-ATG have to be carried by the healthcare provider, who can individually negotiate with statutory and private health care

insurance companies in order to cover these costs. These can in consequence either reimburse h-ATG, reimburse r-ATG (leaving additional costs by h-ATG to be carried by the healthcare provider) or deny reimbursement due to the missing definition of an “additional charge” for h-ATG. Statutory health insurance companies which are responsible for reimbursing the costs of most German patients often deny reimbursement and leave the treating hospital to cover the full costs of purchase by itself. However, as implied by current recommendations of German and European guidelines [4, 6], treatment of SAA/vSAA with h-ATG currently represents best available care and should consequently always be reimbursed by healthcare insurance companies.

As reimbursement by healthcare insurance companies is currently uncertain despite given clinical superiority, we sought to examine the cost effectiveness of h-ATG. This enables us to discuss whether the additional health provided by h-ATG (represented by ATGAM®) is in sensible relation to its costs when compared to the current treatment of SAA/vSAA with r-ATG (represented by Thymoglobulin®). This relation shows us furthermore whether the possible re-introduction of h-ATG to reimbursement plans would be sensible with regard to healthcare budgets or not.

Materials and methods

We conducted a modelled cost effectiveness study to determine the relationship between efficacy advantages and potential pricing disadvantages when comparing ATGAM® to Thymoglobulin® administered at University Hospital Jena in 2012.

Relevant data from two sources were analyzed: cost data were acquired by a survey of pharmaceutical wholesale companies and manufacturers for current German prices of ATGAM® and Thymoglobulin®. Efficacy data (i.e. overall survival of patients treated with ATGAM® and Thymoglobulin®) were taken from the Scheinberg study.

This enabled us to calculate the average number of life years gained by each preparation as well as the average incremental costs per life year gained. These two variables enabled us to judge whether an import of h-ATG in 2012 is economically efficient (that is, if the relation between additional costs and additional effects is sensible). The analysis was performed from the perspective of the healthcare provider as we based our analysis on hospital costs.

All statistical calculations were done with GNU R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Survival

The mean overall survival lengths were derived from the Kaplan–Meier survival plots from the Scheinberg study, which provided censored and uncensored data. The

uncensored data set includes survival due to BMT which would require our cost effectiveness calculations to include costs of BMT as well. Due to the difficulty to track indirect follow-up costs of BMT and the lack of German cost figures for BMT, we did not use the uncensored data set and focussed on the censored data.

The mean survival of the Kaplan–Meier estimator is defined as the area below the plot, in our case until the end of observation of each treatment group. For each treatment group, the survival plot provided by Scheinberg et al. decreased with distinct steps, so the overall mean survival of each treatment group could be easily derived by calculating the rectangular area under each step. The sum of all these rectangles resulted in the mean survival of each treatment group. As both treatment groups had different ending points of observation, we calculated the mean survival until the last joint ending point at 1,712 days.

Costs

For our cost calculations, we considered pharmaceutical costs only. Other occurring costs (e.g. for patient care) were assumed to be similar enough between preparations and were, therefore, omitted. The doses of cyclosporine A in the Scheinberg study were the same for ATGAM® and Thymoglobulin® so that these costs were neither part of our calculations. Costs for each preparation were calculated for a person weighing 75 kg according to the administered doses used by the Scheinberg study, which are 3.5 mg Thymoglobulin® (with 25 mg agent per vial) per kilogram per day for 5 days and 40 mg ATGAM® (with 250 mg agent per vial) per kilogram per day for 4 days. Daily doses were rounded up to full vials as vials are for single use only, and the rest of only partially used vials are wasted.

For baseline cost figures, the pharmacy of the Jena University Hospital conducted a survey among pharmaceutical wholesale companies and pharmaceutical manufacturers in Germany. The quoted treatment costs per patient were then calculated by calculating the required amount of agent per day for a 75-kg patient, translating this amount into the required number of vials according to the treatment duration and multiplying this number by the costs per vial.

All prices and costs are final prices, include 19 % VAT and were quoted in February 2012. The price that was used for ATGAM® was the price of the quote from the least expensive importing wholesaler.

Cost effectiveness

The incremental cost effectiveness ratio (ICER) between treatment modalities, which is basis for decisions in health technology assessments, is calculated by dividing the difference in costs by the difference in efficacy. Our baseline

cost effectiveness calculations used the difference in treatment costs for ATGAM® and Thymoglobulin® as well as the difference in mean overall survival between preparations which was calculated by us on basis of the data published by the Scheinberg study. As the costs for both preparations accrue only over a short period of time (4 to 5 days), discounting of future long-term costs was not considered.

A sensitivity analysis was conducted to account for variations in pricing and certain limitations of our study. In this analysis, we varied overall survival achieved by ATGAM®, acquisition costs of ATGAM®, and acquisition costs of Thymoglobulin® each by ± 20 %.

Results

Patients treated with ATGAM® survived on average 176 days longer than patients treated with Thymoglobulin® in the study by Scheinberg. The authors demonstrated that the survival difference is significant. Based on the Scheinberg data, our modelling approach resulted in an incremental cost effectiveness ratio (ICER) of €11,033.80 for a patient weighing 75 kg. This is the additional cost for one life year gained by the use of ATGAM® instead of Thymoglobulin® for treating patients with SAA on the basis of pharmaceutical costs of University Hospital Jena.

Costs

Due to increased costs of acquisition per vial and a greater amount of vials required (12 for ATGAM® and 11 for Thymoglobulin®), the treatment with ATGAM® is in total more expensive than the treatment with Thymoglobulin® (€21,682.56 versus €16,362.50 for a patient weighing 75 kg.). A comparison of treatment costs with cost figures from the least expensive and other more expensive wholesalers is shown in Table 1.

Sensitivity analysis

When increasing the mean overall survival achieved by ATGAM® by 20 %, the costs per life year gained decrease

Table 1 Ranges of treatment costs of quoted products

Source	Product	Price of therapy for 75-kg patient including 19 % VAT
Wholesaler 1	ATGAM®	€21,682.56
Wholesaler 2	ATGAM®	€35,213.28
Wholesaler 3	ATGAM®	€38,213.28
Wholesaler 4	ATGAM®	€55,806.24
Sanofi	Thymoglobulin®	€16,362.50

from €11,033.80 to about €3,868.17. A 20 % lowered mean overall survival achieved by ATGAM® results in a lower mean overall survival of ATGAM® when compared to Thymoglobulin® (1,304 versus 1,454 days). In this case, ATGAM® is more expensive and less effective than Thymoglobulin® which makes Thymoglobulin® the dominating treatment strategy and further cost effectiveness calculations useless.

The results of a 20 % price change of each ATGAM® and Thymoglobulin® are shown in Table 2. In all but one condition, the incremental cost effectiveness ratio is below €25,000. In case of a 20 % price reduction for ATGAM® and a 20 % price increase for Thymoglobulin®, the treatment with ATGAM® is cheaper than the treatment with Thymoglobulin® while maintaining a better overall survival. This makes cost effectiveness calculations useless as ATGAM® dominates Thymoglobulin® in this case.

Discussion

Our modelling calculations evaluate the economic efficiency of h-ATG (ATGAM®) in Germany based on the randomized trial comparing r-ATG with h-ATG in SAA published by Scheinberg. Our main finding is an ICER of €11,033.80 for gaining an additional year of life by use of h-ATG (ATGAM®). Further literature on cost effectiveness of ATG in immunosuppressive therapy in AA is sparse and does not fulfil formal requirements of an economic study [17–19].

Cost effectiveness of h-ATG

One main instrument for appraising the cost effectiveness of a health technology is the willingness-to-pay (WTP) threshold. This threshold represents the maximum amount of money a decision maker is willing to spend for one year of life gained. When novel and standard treatment are compared and where costs of life year gained (i.e. the ICER) are below this threshold, decision makers are more likely to accept reimbursement of the cost effective treatment regimen.

In Germany, there is neither a consensus on WTP for a life year gained nor any recommendation by German health authorities. Some analysts consider US\$50,000 or \$100,000 as a reasonable threshold, others argue for even higher

values [20]. We assume here a quite conservative WTP threshold of 20,000–30,000 Pounds Sterling (about €23,630–35,450 as of February 2012) per life year gained following a value proposed by the National Institute for Clinical Excellence (NICE) [21]. NICE is the main body of the National Health System in the UK for conducting health technology assessments and supports decision makers on the introduction of new health technologies (e.g. new pharmaceuticals or devices) there. As these numbers are mere points of reference and rather uneven when converted into Euros, we use WTP thresholds of €25,000–35,000 for the sake of simplicity.

Based on this, the ICER of about €11,000 for ATGAM® is far below the proposed WTP threshold of €25,000. This indicates that the use of ATGAM® instead of Thymoglobulin® as treatment for SAA/vSAA is a cost effective mean, which goes along with positive reimbursement decisions from health authorities in the UK, Italy, or France (personal communication B. Höchsmann).

Sensitivity analysis

Our sensitivity analysis showed that our results are robust to variations in costs. Price changes of 20 % for ATGAM® or Thymoglobulin® are unlikely to change reimbursement decisions as only one variation changes the cost effectiveness in a way that the WTP threshold is touched. This also demonstrates robustness of our calculations to price differences between hospital pharmacies (e.g. due to individual discounting by manufacturers or importers).

Limitations

Our cost effectiveness study has several limitations, which are mainly owed to the fact that our modelling calculations strictly depend on input data of the Scheinberg study.

There is uncertainty regarding the survival advantage of ATGAM® over Thymoglobulin® in the long term. In the Scheinberg study, the median follow-up of patients was about 30 months for surviving patients and about 28 months for all patients which is rather short for a study on AA. Less than half of the patients in each treatment arm were followed for the calculated mean time of survival, and in fact, only

Table 2 Sensitivity analysis

ICER		Price changes per vial ATGAM®		
		+20 %	Unchanged	–20 %
Price changes per vial Thymoglobulin®	+20 %	€13,239.69	€4,246.36	ATGAM® dominates Thymoglobulin®
	Unchanged	€20,026.41	€11,033.80	€2,039.74
	–20 %	€26,813.13	€17,819.80	€8,826.46

ICER incremental cost effectiveness ratio

about 20 % of the patients were still at risk after 1,500 days. It is uncertain whether the survival of this small number of patients is representative for the whole patient cohort and consequently whether the calculated mean time of survival is actually representative for all patients.

Another limitation of our study is the exclusive calculation of pharmaceutical costs. It might be argued that not only pharmaceutical costs should be considered but also costs caused by complications. The supplementary material of the Scheinberg study suggests that there are more complications when treating patients with Thymoglobulin® than when treating them with ATGAM®. Consequently, the inclusion of these costs in cost effectiveness calculations would further improve the cost effectiveness in favour of ATGAM® (i.e. lower the ICER). Similarly, the number of patients treated with BMT or second-line IST due to non-response to first-line therapy was higher in the Thymoglobulin® cohort. BMT and second-line IST cause additional costs, which may trigger complications, and additional deaths. A higher rate of BMT and second-line IST in the Thymoglobulin® cohort therefore argues for an even better cost effectiveness of ATGAM® than what we calculated. However, this has to be balanced against late disease recurrence and the occurrence of secondary clonal diseases [9, 22] when comparing IST and BMT.

As the study by Scheinberg et al. included children, one might argue that a costs-per-life-saved approach would be more suitable to compensate for the short follow-up, and the potentially long remaining life time of the patients. However, this approach requires long-term survival data for patients treated with h-ATG or r-ATG, in the best case a follow-up until death. To the best of our knowledge, data on long-term survival in patients treated with h-ATG or r-ATG are restricted to a maximum of 8-year follow-up as reported by Tichelli et al. [22]. Faced with this lack of appropriate data, we believe that the cost-per-life-year gained approach is more suitable than the cost-per-life-saved approach.

Another potential limitation of our approach is the missing quality of life adjustment in our cost effectiveness calculations. The study by Scheinberg et al. did not consider quality of life, and to the best of our knowledge, there is also no other standardized evidence available that could have served as a basis for such considerations. However, Tengs [23] showed that in oncology quality of life has almost no influence on decisions with regard to cost effectiveness of healthcare technologies. Even if the considered WTP threshold is about US\$40,000 (which should be roughly equal to our 30,000 Pounds Sterling), the difference between decisions with and without quality adjustment is only about 7 %.

Summary

In summary, the study by Scheinberg et al. showed that the administration of ATGAM® for treating SAA is clinically

highly effective and superior to Thymoglobulin®. As governmental approval and subsequent market admission are prerequisites for re-imbursement in Germany, fast track approval for the European market is urgently needed to ensure best available treatment all over Germany. If this cannot be achieved in time, treatment decisions very likely will not only be based on evidence but also on individual economic capacity of the treating hospital. As it is clear policy of German legislative to allow every citizen access to the best treatment available, the current situation regarding SAA/vSAA in Germany does not comply with this policy.

Acknowledgments SH is supported by the Center for Sepsis Control & Care (CSCC) funded by the German Ministry of Education and Research (BMBF), grant no 01 E0 1002.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J et al (2009) Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 147(1):43–70. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07842.x
2. Thomas ED, Storb R, Fefer A et al (1972) Aplastic anaemia treated by marrow transplantation. *Lancet* 1(7745):284–289
3. Speck B, Gluckman E, Haak HL et al (1977) Treatment of aplastic anaemia by antilymphocyte globulin with and without allogeneic bone-marrow infusions. *Lancet* 2(8049):1145–11484
4. Schrezenmeier H, Brummendorf T, Linkesch W et al. (2012) Aplastische Anämie—Diagnostik und Therapie der erworbenen Aplastischen Anämie. Leitlinie. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/aplastische-anaemie-diagnostik-und-therapie-der/aplastische-ana-mie-diagnostik-und-therapie-der.pdf>. Accessed 29 Nov 2012
5. Aljurf M, Al-Zahrani H, Van Lint MT et al (2012) Standard treatment of acquired SAA in adult patients 18–40 years old with an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant advance online publication*. doi:10.1038/bmt.2012.223
6. Dufour C, Svahn J, Bacigalupo (2012) Front-line immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant advance online publication*. doi:10.1038/bmt.2012.222
7. Passweg JR, Marsh JC (2010) Aplastic anemia: first-line treatment by immunosuppression and sibling marrow transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010:36–426
8. Passweg JR, Socié G, Hinterberger W et al (1997) Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved. *Blood* 90(2):858–864
9. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP et al (2003) Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 101(4):1236–1242
10. Atta EH, Dias DSP, Marra VLN et al (2010) Comparison between horse and rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment for patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study. *Ann Hematol* 89(9):851–859. doi:10.1007/s00277-010-0944-y
11. Halkes CJ, Brand A, von dem Borne PA et al (2011) Increasing the dose of rabbit-ATG does not lead to a higher response rate in the first-line treatment of severe aplastic anaemia. *Bone Marrow Transplant* 46(suppl):373

12. Marsh JC, Socié G, Tichelli A et al (2011) Prospective phase 2 pilot study of rabbit antithymocyte globulin with ciclosporin for patients with acquired aplastic anaemia and matched pair analysis with patients treated with horse ATG and ciclosporin. *Bone Marrow Transplant* 46(suppl):S30
13. Afable MG, Shaik M, Sugimoto Y et al (2011) Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia. *Haematologica* 96(9):1269–1275. doi:10.3324/haematol.2011.042622
14. Vallejo C, Colado E, Montesinos P et al (2009) Comparison between lymphoglobuline- and thymoglobuline-based immunosuppressive therapy as first-line treatment for patients with aplastic anemia. *Blood* 114(suppl):3194
15. Atta EH, de Sousa AM, Schirmer MR et al (2012) Different outcomes between cyclophosphamide plus horse or rabbit antithymocyte globulin for HLA-identical sibling bone marrow transplant in severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012. doi:10.1016/j.bbmt.2012.07.004
16. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B et al (2011) Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 365(5):430–438. doi:10.1056/NEJMoa1103975
17. Novitzky N, Mobara G, Jacobs P (1992) Antilymphocyte globulin and high-dose methylprednisolone improve survival in patients with aplastic anaemia without additional financial costs. *S Afr Med J* 81(5):257–257
18. Schommer JC, Pathak DS, Grauer DW (1996) Economic evaluation of immunosuppressive drugs: an empirical example using a secondary database of hospital charges. *Transplant Proc* 28(2):906
19. Shereck EB, Deyell RJ, Kurre P (2011) Costs and consequences of immunosuppressive therapy in children with aplastic anemia. *Haematologica* 96(6):793–795
20. Ubel PA, Hirth RA, Chernew ME et al (2003) What is the price of life and why doesn't it increase at the rate of inflation? *Arch Intern Med* 163(14):1637–1641. doi:10.1001/archinte.163.14.1637
21. National Institute for Health and Clinical Excellence (2008) Guide to the methods of technology appraisal <http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf> Accessed 30 Aug 2012
22. Tichelli A, Schrezenmeier H, Socié G et al (2011) A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 117(17):4434–4441. doi:10.1182/blood-2010-08-304071
23. Tengs TO (2004) Cost-effectiveness versus cost-utility analysis of interventions for cancer: does adjusting for health-related quality of life really matter? *Value Health* 7(1):70–78. doi:10.1111/j.1524-4733.2004.71246.x

8.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Schweregrad der AA (Modifiziert nach Arastéh, Baenkler et al. 2009)

Tab. 2: Übersicht ATG-Präparate (Modifiziert nach Passweg and Marsh 2010)

Tab. 3: Hämoglobinwerte in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (modifiziert nach Engelhardt, Euken et al. 2008)

Tab. 4: Patientencharakteristik des Gesamtkollektives

Tab. 5: Charakteristik der AA-Patienten mit iIST

Tab. 6: Therapie der AA-Patienten mit iIST

Tab. 7: Therapieansprechen der AA-Patienten auf die iIST

Tab. 8: Charakteristik der AA-Patienten mit iIST und HSZT

Tab. 9: Charakteristik der AA-Patienten mit HSZT

Tab. 10: Charakteristik der AA-Patienten mit einer eIST oder supportiver Therapie

Tab. 11: Charakteristik der hMDS-Patienten mit iIST oder eIST

Tab. 12: Therapiekosten ATG für einen 75 kg-Patienten

Tab. 13: Sensitivitätsanalyse der Kosten-Effektivitäts-Analyse

Tab. 14: Überblick Publikationen zur iIST im Rahmen der AA-Behandlung (modifiziert nach Risitano 2012)

8.3. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Schematisierte Übersicht der Knochenmarkversagenssyndrome (modifiziert nach Young, Calado et al. 2006)
- Abb. 2: Knochenmarkausstrich eines 18-jährigen Patienten mit einer sAA (Patientenkollektiv des UKJ, Zeiss AXIO Scope.AI, 10x-Vergrößerung)
- Abb. 3: Therapie der AA (Modifiziert nach Schrezenmeier, Brümmendorf et al. 2012)
- Abb. 4: Anzahl der zur jeweiligen Kohorte gehörigen Patienten
- Abb. 5: Inzidenzverteilung der hMDS- und AA-Patienten
- Abb. 6: Anteil der Patienten, welche eine HSZT erhielten
- Abb. 7: Anteil der Patienten, bei denen sich ein PNH-Subklon nachweisen ließ
- Abb. 8: Therapieansprechen der Kohorte 1a: „AA+rATG“ drei, sechs und neun Monate nach Therapieeinleitung (n=9)
- Abb. 9: Therapieansprechen der Kohorte 1b: „AA+hATG“ drei, sechs, neun Monate nach Therapieeinleitung (n=6)
- Abb. 10: Ansprechen auf die ATG-Therapie zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung
- Abb. 11: Therapieansprechen auf HSZT bei Therapieversagen der iIST (n=6)
- Abb. 12: Verwendung der ATG-Präparate von 1989-2012 in der Abteilung Hämatologie und internistische Onkologie des UKJ

8.4. Tabellarischer Lebenslauf**Persönliche Daten:**

Name: Franziska Wehner
 Geboren am: 22. Mai 1989 in Dresden
 Familienstand: ledig
 Wohnhaft in: 99510 Stobra, Am Steinbruch 30

Schulausbildung:

08/2005 – 07/2008 Berufliches Schulzentrum für Gastgewerbe Dresden,
 Berufliches Gymnasium, Fachrichtung Biotechnologie
 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium:

10/2008 – 08/2010 Vorklinisches Studium, Friedrich-Schiller-Universität Jena
 10/2010 – 08/ 2013 Klinisches Studium, Friedrich-Schiller-Universität Jena
 08/2013 – 07/2014 Praktisches Jahr
 Voraussichtlich 12/2014 Abschluss des Studiums

Praktische Erfahrungen:

02/2011 – 03/2011 Famulatur, Allgemeinmedizin, Praxis Zitzmann/ Ludwig, Jena
 02/2012 – 03/2012 Famulatur, Neurochirurgie, Helios Klinikum Erfurt
 08/2012 – 09/2012 Famulatur, Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie,
 Robert-Koch-Krankenhaus Apolda
 02/2013 - 03/2013 Famulatur, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Heliosklinikum Erfurt
 08/2013 – 12/2013 1. Tertial des Praktischen Jahres, Chirurgie,
 Universitätsklinikum Jena
 12/2013 – 03/2014 2. Tertial des Praktischen Jahres, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,
 Universitätsklinikum Jena
 03/2014 – 07/2014 3. Tertial des Praktischen Jahres, Innere Medizin,
 Robert-Koch-Krankenhaus Apolda

Stobra, 20.05.2014

9. Danksagung

Die Fertigstellung einer Dissertation ist ein langer Weg, geprägt von vielfältigen Arbeits- und Diskussionsbeiträgen. Bei den Menschen, die mich auf diesem Weg unterstützt und begleitet haben, möchte ich mich bedanken.

Mein persönlicher Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. Paul La Rosée für die Überlassung dieses Themas und für die umfassende, intensive Betreuung. Die zahlreichen Diskussionsbeiträge und Verbesserungsvorschläge haben mich sehr vorangebracht. Ich danke weiterhin für die Initiative zur Erstellung der Kosten-Effektivitäts-Analyse und für die Mitwirkung bei der Zusammenfassung der Ergebnisse. Die zugesprochene Motivation war ein hilfreicher Begleiter.

Herrn Dipl. Inf. Steffen Heublein und Prof. Dr. rer. nat./ med. habil. Michael Hartmann für die Modellierung der Kosten-Effektivitäts-Analyse, welche ein wesentlicher Bestandteil dieser Arbeit ist. Desweiteren danke ich Frau Dr. med. Britta Höchsmann für die zur Verfügungsstellung der Patientendaten für diese Analyse.

Herrn Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus dafür, dass ich diese Arbeit an seiner Klinik schreiben und die dort erhobenen Patientendaten nutzen durfte.

Frau Dr. med. Friedericke Hunstig für die Unterstützung bei dem Mikroskopieren der Patientenpräparaten.

Frau Kristina Kluziok für das Lösen von Computerproblemen, für die Einführung in EMIL, die Hilfe bei den ersten Patientensuchvorgängen und für die immer schnelle Beschaffung aller Zugangsdaten. Weiterhin bin ich Frau Annette Basalla dankbar für die Unterstützung bei der Aktenbeschaffung.

Dr. Andrea Härter für die kritische Beurteilung der Anfänge dieser Arbeit, die mir geholfen haben zügig eine Struktur in meine Dissertation zu bekommen. Desweiteren bin ich dankbar für das Korrekturlesen der Arbeit.

Weiterhin danke ich Jörg Schneider für die Hilfe bei der Formatierung der Arbeit.

Meinem Freund Maik Ochsmann und meinen Eltern Angelika und Frank Wehner für den Glauben an mich und die Aufmunterungen diese Arbeit zu beenden.

10. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Paul La Rosée, Dipl. Inf. Steffen Heublein und Prof. Dr. rer. nat./ med. habil. Michael Hartmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Stobra, 20.05.2014